



Les odeurs, une passerelle vers les souvenirs : caractérisation des processus cognitifs et des fondements neuronaux de la mémoire épisodique olfactive

Anne-Lise Saive

► To cite this version:

Anne-Lise Saive. Les odeurs, une passerelle vers les souvenirs : caractérisation des processus cognitifs et des fondements neuronaux de la mémoire épisodique olfactive. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2015. Français. NNT : 2015LYO10078 . tel-01223747

HAL Id: tel-01223747

<https://theses.hal.science/tel-01223747>

Submitted on 3 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE NEUROSCIENCE ET COGNITION

DIPLÔME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

par

Anne-Lise SAIVE

Les odeurs, une passerelle vers les souvenirs

**Caractérisation des processus cognitifs et des fondements neuronaux
de la mémoire épisodique olfactive**

JURY : Dr Sylvain Delplanque (Chargé de recherche) Rapporteur
 Dr Georges Di Scala (Directeur de recherche) Examineur
 Dr Francis Eustache (Directeur de recherche) Rapporteur
 Pr Rémi Gervais (Professeur des Universités) Examineur
 Dr Jane Plailly (Chargée de recherche) Directrice de thèse
 Dr Jean-Pierre Royet (Directeur de recherche) Directeur de thèse
 Dr Christina Maria Zelano (Chercheuse associée) Examinatrice

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université	M. François-Noël GILLY
Vice-président du Conseil d'Administration	M. le Professeur Hamda BEN HADID
Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. le Professeur Philippe LALLE
Vice-président du Conseil Scientifique	M. le Professeur Germain GILLET
Directeur Général des Services	M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Faculté d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : Mme. la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. F. DE MARCHI
Département Biologie	Directeur : M. le Professeur F. FLEURY
Département Chimie Biochimie	Directeur : Mme Caroline FELIX
Département GEP	Directeur : M. Hassan HAMMOURI
Département Informatique	Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Département Mathématiques	Directeur : M. le Professeur Georges TOMANOV
Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Département Physique	Directeur : M. Jean-Claude PLENET
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. Y.VANPOULLE
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon	Directeur : M. B. GUIDERDONI
Polytech Lyon	Directeur : M. P. FOURNIER
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. le Professeur C. VITON
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education	Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. N. LEBOISNE

ABRÉVIATIONS

BIC : Modèle Binding of Items and Contexts (« Liens entre l'item et le contexte »)

CE : Cortex Entorhinal

COF : Cortex OrbitoFrontal

CP : Cortex Piriforme

CPF : Cortex PréFrontal

CPH : Cortex ParaHippocampique

CPr : Cortex Périrhinal

CR : Rejet Correct

d'_L : Score de mémoire de reconnaissance

EPI : Imagerie echo-planaire (« Echo-planar imaging »)

FA : Fausse Alerte

HC : Hippocampe

iEEG : ElectroEncéphaloGraphie intracérébrale

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

LTM : Lobe Temporal Médian

MNESIS : Modèle NEostructural InterSystémique

MNI : Institut Neurologique de Montréal

R_E : Ratio épisodique

R/K : Remember / Know (« Je me souviens / Je sais »)

SPI : Modèle Sériel, Parallèle, Indépendant

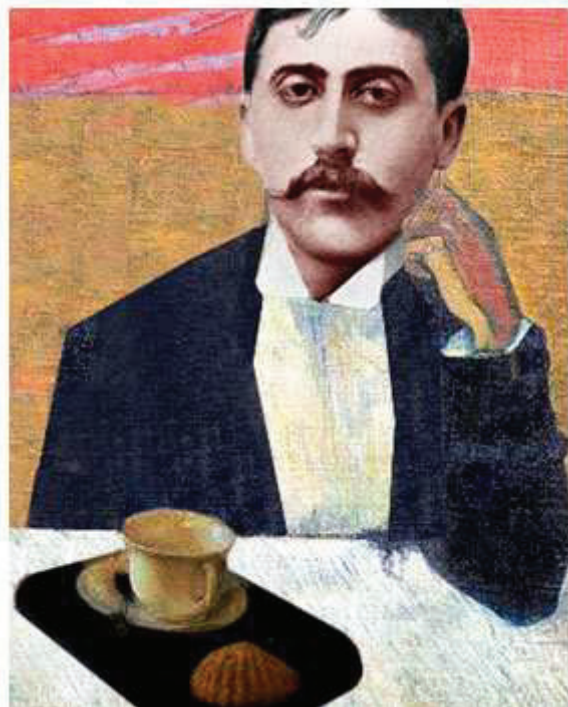
SPM : Statistical parametric mapping

What : Rappel de la dimension *Quoi* de l'épisode (*i.e.*, l'odeur)

WWhere : Rappel des dimensions *Quoi* et *Où* de l'épisode (*i.e.*, l'odeur et l'emplacement)

WWhich : Rappel des dimensions *Quoi* et *Quel contexte* de l'épisode (*i.e.*, l'odeur et le paysage)

WWW : Rappel des trois dimensions *Quoi*, *Où* et *Quel contexte* de l'épisode (*i.e.*, l'odeur, le paysage et l'emplacement)



Portrait de Marcel Proust en référence au « syndrome de Proust »
Concept tiré de son ouvrage « A la recherche du temps perdu »,
(Du côté de chez Swann, 1913)

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS	5
SOMMAIRE	9
AVANT-PROPOS	15
I- CONTEXTE SCIENTIFIQUE GENERAL.....	19
LA MEMOIRE	21
1. Qu'est-ce que la mémoire ?	21
2. Les prémices de l'étude de la mémoire	22
2.1. Les premières approches expérimentales	22
2.2. Le lobe temporal médian et la mémoire	22
3. Une mémoire ou des mémoires ?	23
3.1. Le modèle d'Atkinson et Shiffrin.....	23
3.2. Le modèle de Baddeley et Hitch	24
3.3. Le modèle de Cohen et Squire	25
4. La mémoire épisodique	25
4.1. La définition du contenu de la mémoire épisodique	25
4.2. La conscience dans la mémoire épisodique	26
4.3. La notion de mémoire pseudo-épisodique.....	27
4.4. Les relations de la mémoire épisodique avec les autres systèmes de mémoire	28
4.4.1. Le modèle SPI.....	28
4.4.2. Le modèle MNESIS.....	29
4.5. Les méthodes d'exploration de la mémoire épisodique	30
4.5.1. Les paradigmes classiques de mémoire de reconnaissance	30
4.5.2. Les paradigmes Remember/Know	31
5. La mémoire autobiographique.....	32
5.1. La définition de la mémoire autobiographique	32
5.2. Peut-on se fier à notre mémoire autobiographique ?	32
5.2.1. Les imperfections de la mémoire autobiographique	32
5.2.2. Quels rôles ont ces imperfections ?	33
5.3. Les méthodes d'exploration de la mémoire autobiographique.....	33
5.3.1. La méthode des mots-indices.....	34
5.3.2. Les questionnaires	34
5.3.3. Les tests de fluence verbale	34
5.3.4. L'émergence de nouvelles approches plus complètes.....	35
6. Les bases neuronales de la mémoire épisodique	35
6.1. Le lobe temporal médian, au cœur du réseau de la mémoire épisodique	35
6.1.1. Le système de mémoire du LTM.....	35
6.1.2. Le modèle Binding of Items and Contexts.....	36
6.2. Le réseau néocortical de la mémoire épisodique.....	38
6.2.1. Le réseau de la mémoire autobiographique	38
6.2.2. Les similarités et différences des réseaux impliqués dans les approches de mémoires de laboratoire et autobiographique	39
LA PERCEPTION OLFACTIVE.....	43
1. Qu'est-ce qu'une odeur ?	43
2. Le système olfactif	43
2.1. L'organisation du système olfactif.....	43
2.1.1. L'épithélium olfactif et le codage de l'odeur.....	43
2.1.2. Le bulbe olfactif.....	45
2.1.3. Les cortex olfactifs.....	46
2.2. Les particularités du système olfactif.....	47
2.2.1. Une stimulation lente et discontinue.....	47
2.2.2. Une maîtrise complexe des stimulations.....	48

2.2.3.	Une perception olfactive très variable	48
2.2.4.	En interaction avec le système trigéminal.....	48
2.2.5.	Sa proximité avec le système limbique.....	48
3.	Les capacités olfactives : effet de l'entraînement ou de l'expérience	49
3.1.	Les capacités de détection.....	49
3.2.	Les tâches de jugements olfactifs.....	50
3.3.	Les capacités de discrimination	50
3.4.	La mémoire des odeurs	51
3.5.	L'identification des odeurs.....	52
3.6.	L'imagerie mentale olfactive	53
	LES BASES NEURONALES DE LA MEMOIRE OLFACTIVE	55
1.	La mémoire des odeurs au cours du temps.....	55
1.1.	La mémoire de reconnaissance des odeurs.....	55
1.2.	Le sentiment de familiarité olfactif.....	57
1.3.	Conclusions.....	59
2.	Le pouvoir évocateur des odeurs.....	59
2.1.	Les odeurs, des indices de rappel émotionnel	59
2.2.	La prégnance des associations olfactives	61
	II- OBJECTIFS DE LA THESE	65
	LE CONTEXTE SCIENTIFIQUE.....	67
	BUTS ET OBJECTIFS DE CETTE THESE.....	69
	III- UNE NOUVELLE APPROCHE, ÉCOLOGIQUE ET CONTROLÉE, DE LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE INDICÉE PAR DES ODEURS.....	71
	L'APPROCHE COMPORTEMENTALE	73
1.	Introduction	73
2.	Matériel & méthodes	74
2.1.	Description et présentation des épisodes.....	74
2.2.	Procédure expérimentale	74
3.	Principaux résultats	75
4.	Conclusion	76
	ARTICLE 1.....	77
	IV- QUELS PROCESSUS MNÉSQUES SOUS-TENDENT LE RAPPEL ÉPISODIQUE INDICÉ PAR DES ODEURS ?	89
	LES EFFETS DES ÉMOTIONS SUR L'EXACTITUDE DU RAPPEL ÉPISODIQUE	91
1.	Introduction	91
2.	Matériel & méthodes	91
2.1.	Description des épisodes	92
2.2.	Procédure expérimentale	92
3.	Principaux résultats	93
3.1.	Les performances de rappel épisodique	93
3.2.	L'influence des émotions	93
4.	Conclusion	94
	ARTICLE 2.....	95
	LES ETATS DE CONSCIENCE ASSOCIÉS AU RAPPEL EPISODIQUE	109
1.	Introduction	109
2.	Matériel & méthodes	110
2.1.	Description des épisodes	110
2.2.	Procédure expérimentale	110

3.	Principaux résultats	111
3.1.	Les performances de rappel épisodique	111
3.2.	L'impact de la familiarité des odeurs	111
4.	Conclusion	112
ARTICLE 3.....		113
V- QUELS MÉCANISMES CÉRÉBRAUX PERMETTENT LE RAPPEL ÉPISODIQUE		
CORRECT ?		139
LA DYNAMIQUE DU RÉSEAU NEURONAL SOUS-TENDANT LE RAPPEL ÉPISODIQUE		
CORRECT		141
1.	Introduction	141
2.	Matériel & méthodes	141
3.	Principaux résultats	142
4.	Conclusion	144
ARTICLE 4.....		145
VI- DISCUSSION GÉNÉRALE & PERSPECTIVES.....		179
DISCUSSION GÉNÉRALE		181
1.	Le rappel épisodique au fil des études : performances mnésiques et respiration	181
1.1.	Bilan des performances mnésiques et des caractéristiques des odeurs les influençant	181
1.2.	Bilan des variations de respiration	183
2.	L'adaptation de l'approche comportementale au fil des études	183
2.1.	Effet des répétitions des odeurs.....	184
2.2.	La virtualisation de l'approche.....	185
2.3.	Le contexte de rappel	186
2.4.	Conclusions.....	186
3.	Le réseau neuronal principal de la mémoire épisodique	187
4.	Le réseau neuronal complet du rappel épisodique correct.....	189
4.1.	Le rappel épisodique correct, lors de la perception de l'odeur.....	189
4.2.	La ré-expérience des souvenirs épisodiques corrects	191
4.3.	Conclusions.....	192
5.	Modèle des mécanismes cérébraux du rappel épisodique correct indicé par des odeurs	193
5.1.	Le réseau précoce du rappel de souvenirs	195
5.2.	Le réseau tardif de la ré-expérience des souvenirs épisodiques	195
5.3.	Conclusions.....	196
CONCLUSION & PERSPECTIVES.....		197
VII- PUBLICATIONS & CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES.....		201
PUBLICATIONS.....		203
1.	Articles à comité de lecture	203
2.	Article sans comité de lecture	203
3.	Chapitre d'ouvrage.....	203
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES.....		205
1.	Présentations orales	205
2.	Présentations affichées	205
VIII- BIBLIOGRAPHIE.....		207
IX- ANNEXES.....		231
ANNEXE 1		233
ANNEXE 2		247

AVANT-PROPOS

Se souvenir de notre enfance, reconnaître quelqu'un dans la rue, planifier notre journée de demain sont des fonctions indispensables à notre vie quotidienne, permises par la mémoire épisodique. Mais comment accède-t-on à nos souvenirs ? L'odeur de la maison de notre enfance, le parfum d'un être aimé... Senties des années après, ces odeurs nous envahissent et évoquent en nous des souvenirs vivaces et détaillés. Comment les odeurs nous permettent-elles de nous rappeler d'événements passés ? Quels processus cérébraux ont lieu ?

Au sein du Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL), l'équipe de recherche « Olfaction, du codage à la mémoire » (CMO) s'intéresse aux traitements cérébraux et cognitifs de l'information olfactive. Elle étudie les processus olfactifs, de la détection de l'odeur à la récupération de représentations mnésiques. En 2010, un projet de recherche Homme-Animal portant sur la mémoire épisodique olfactive est lancé. Ce projet regroupe plusieurs membres de l'équipe qui travaillent chez l'Homme (Jane Plailly, Jean-Pierre Royet) ou chez l'animal (Nadine Ravel, Marina Alleborn, Alexandra Veyrac et Damien Gervasonni). Le but du projet est de développer une approche comportementale novatrice qui permette de comparer les processus cognitifs qui sous-tendent la mémoire épisodique chez l'Homme et l'Animal. J'intègre l'équipe en 2010 lors d'un stage de Master 1, puis je poursuis mon travail l'année suivante lors d'un stage de Master 2. Dès le début du projet, je participe à la mise au point de la tâche comportementale, à l'acquisition des données et à leur analyse. Ces premiers travaux débouchent sur un projet de thèse portant sur les mécanismes cognitifs et les fondements neuronaux qui sous-tendent la mémoire épisodique induite par des odeurs chez l'Homme. Ma thèse, encadrée par le Dr Jane Plailly et le Dr Jean-Pierre Royet, est effectuée de Septembre 2011 à Juin 2015, et est intégralement financée par la Fondation E. Roudnitska. En parallèle, j'exerce également la fonction de monitrice à l'Université Claude-Bernard Lyon 1, pendant laquelle j'encadre les travaux dirigés et les travaux pratiques de Master 1 en Neurosciences Cognitives et de Licence 1 et 3 en Neurophysiologie et en Anatomie cérébrale.

Ce manuscrit de thèse commence par une introduction générale présentée en trois chapitres intitulés "**La mémoire**", "**La perception olfactive**" et "**Les bases neuronales de la mémoire olfactive**". Dans le premier chapitre sont décrits les différents types de mémoire, les méthodes d'investigation et les bases neuronales de ces mémoires. La présentation des mémoires épisodique et autobiographique y occupe une place centrale. L'anatomie du système olfactif est ensuite abordée succinctement dans le deuxième chapitre, suivie par la description des procédures d'évaluation des performances olfactives. Les capacités olfactives humaines et les effets de l'apprentissage sont ensuite présentés. Le dernier chapitre porte sur la mémoire olfactive et ses spécificités. Le contexte scientifique et les principaux objectifs de cette thèse sont ensuite décrits.

Les trois chapitres suivants présentent les études comportementales et fonctionnelles réalisées au cours de ce projet de recherche. Le premier chapitre de résultats regroupe deux études comportementales, présentant l'approche comportementale et son adaptation aux contraintes de l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle. Elle permet l'étude contrôlée de l'encodage et du rappel de souvenirs complexes induits par des odeurs. La description des processus cognitifs qui sous-tendent le rappel épisodique est ensuite abordée dans le deuxième chapitre de résultats. Une première étude porte sur l'étude de l'impact de l'exactitude du souvenir et des émotions sur le rappel épisodique. La deuxième étude de ce

chapitre concerne l'étude des processus de reviviscence des souvenirs épisodiques en fonction de leur familiarité. Enfin, le dernier chapitre de résultats est consacré à l'étude fonctionnelle de la mémoire épisodique, qui décrit les mécanismes cérébraux qui permettent le rappel de souvenirs corrects.

L'ensemble des résultats sont ensuite repris, synthétisés, et discutés. Un regard transversal critique sur l'ensemble des études est présenté. Un modèle hypothétique fondé sur nos résultats est suggéré. Enfin, quelques perspectives à ce travail sont également proposées.

I- CONTEXTE SCIENTIFIQUE GENERAL

LA MEMOIRE

1. Qu'est-ce que la mémoire ?

Fonctionnellement, la mémoire correspond à la capacité d'enregistrer des informations, de les stocker et de les conserver afin de pouvoir ensuite les réutiliser. Tout au long de la vie, le cerveau acquiert de nouvelles informations ou connaissances grâce à un processus d'encodage, qui modifie et influence nos comportements. Certaines de ces informations sont ensuite consolidées, c'est-à-dire conservées à long terme en mémoire, et peuvent par la suite être rappelées.

Résumer la mémoire à la seule fonction d'enregistrement passif de notre expérience personnelle serait réducteur. La mémoire possède de multiples facettes. Tout d'abord, elle se conjugue à tous les temps et nous permet à la fois de nous souvenir du passé, de retenir le présent et de planifier et prédire le futur. De plus, la mémoire est un processus actif, vivant, en perpétuel remaniement ; nos connaissances ne sont pas figées dans notre cerveau, mais évoluent continuellement. Le caractère malléable de la mémoire lui confère un rôle adaptatif essentiel. Elle nous permet d'accorder notre comportement à notre environnement et à ses changements. Nous sommes ainsi capables de réagir face à une situation et, plus tard, de nous souvenir de cet événement pour adapter au besoin notre comportement. La malléabilité de la mémoire implique aussi sa faillibilité ; la mémoire est sensible aux interférences et aux distorsions. Daniel L. Schacter (1996) fait référence à cette dualité de la mémoire sous le terme de « puissance fragile ».

« ... la puissance fragile de la mémoire donne un sens général à notre identité et à nos origines, même si elle cache la plupart des épisodes spécifiques qui ont contribué à nous construire. Nous pouvons être profondément émus par des expériences dont nous nous rappelons de façon inexacte ou par des souvenirs illusoire d'événements que nous avons seulement craints ou imaginés. Nos pensées et nos actions sont parfois influencées de façon implicite par des événements dont nous ne nous souvenons pas du tout. Et beaucoup d'épisodes spécifiques de notre vie se sont évanouis de notre mémoire pour toujours. »

La mémoire nous permet également de nous instruire sur le monde dans lequel nous vivons et de nous construire des repères. Elle participe ainsi à la construction de notre identité. Enfin, la mémoire possède un rôle social. Elle rend possible la transmission de connaissances entre individus et participe à la diffusion du savoir, à l'émergence des cultures, mais également à la création de liens sociaux avec nos semblables. Sans mémoire et donc sans souvenirs, il est impossible de communiquer, de créer des relations durables ou de conserver notre identité.

2. Les prémices de l'étude de la mémoire

De nombreuses disciplines s'intéressent à l'étude de la mémoire. Au XIX^e siècle, la philosophie s'interroge sur les origines innées de la mémoire et sur ses fonctions d'apprentissage et de stockage. A la fin du XIX^e et du XX^e siècle, la psychologie d'abord, la biologie et les neurosciences ensuite, questionnent le fonctionnement de la mémoire, son organisation en différents systèmes, ainsi que les structures qui la sous-tendent.

2.1. Les premières approches expérimentales

En 1880, le psychologue Hermann Ebbinghaus est le premier à introduire l'étude de la mémoire en laboratoire. Grâce à l'étude des capacités d'apprentissage de syllabes, il démontre que la mémoire peut avoir différentes durées de vie et que la répétition des éléments à mémoriser rend les souvenirs plus durables (Ebbinghaus, 1885). Suite à cette découverte, le philosophe William James introduit la distinction entre *la mémoire primaire* (aujourd'hui appelée *mémoire à court terme*) et *la mémoire secondaire* (aujourd'hui appelée *mémoire à long terme*). Ces termes reflètent le lien qu'entretiennent les informations stockées en mémoire et l'état de conscience nécessaire pour y accéder. Selon William James (1890), la mémoire primaire représente le premier lieu de stockage de l'information. Il la définit comme une extension du présent dans laquelle l'information est continuellement accessible, même inconsciemment. A l'inverse, la mémoire secondaire représente un stockage à long terme de l'information. Dans ce cas, l'information ne peut être rappelée sans initier un processus cognitif conscient. Quelques années plus tard, les psychologues Georg Müller et Alfons Pilzecker (1900) introduisent l'idée que certains souvenirs initialement très vulnérables se *consolident* avec le temps, deviennent robustes et persistent en mémoire.

2.2. Le lobe temporal médian et la mémoire

La question du lieu de stockage des souvenirs a toujours été et reste à l'heure actuelle une grande interrogation. La mémoire est-elle localisée dans une région spécifique du cerveau ou dans un ensemble de régions cérébrales ? L'idée que les traces mnésiques puissent être stockées dans le lobe temporal est émise pour la première fois par le neurochirurgien américain Wilder G. Penfield, suite à ses travaux effectués chez des patients épileptiques (Penfield & Perot, 1963). Au cours des opérations qu'il mène pour réséquer les foyers épileptiques de ses patients, il stimule électriquement leur cortex de manière à localiser les grandes fonctions cérébrales, comme le langage ou les sens, de manière à les préserver ensuite. C'est ainsi qu'il sonde le cortex de plus de 1000 patients et émet l'hypothèse que la mémoire puisse résider dans le lobe temporal.

La preuve du rôle du lobe temporal dans la mémoire est apportée par la suite grâce à l'histoire du patient HM décrite par William Scoville et Brenda Milner (1957). A l'âge de 9 ans, HM développe une épilepsie à la suite d'un traumatisme crânien. A 27 ans, ses crises épileptiques se multipliant, il est décidé de lui retirer les lobes temporaux médians (LTM) bilatéraux. Son épilepsie guérit mais il souffre dès lors de troubles importants de la mémoire, qu'il conserve toute sa vie. Il souffre d'amnésie rétrograde partielle et d'amnésie antérograde profonde. En d'autres termes, il est respectivement incapable de se souvenir d'événements passés proches de son opération ou de former de nouveaux souvenirs après son opération.

Néanmoins, il possède une mémoire à court terme intacte et peut se rappeler de souvenirs passés très lointains. Enfin, il est capable d'apprendre de nouvelles compétences ou « savoir-faire », comme dessiner une étoile en regardant sa main dans un miroir, sans pour autant jamais se souvenir d'avoir effectué cette tâche (Corkin, 1968). Brenda Milner étudie pendant 40 ans les déficits mnésiques de HM et en tire des conclusions essentielles sur l'étude de la mémoire. D'une part, le LTM est le siège de la formation de nouveaux souvenirs mais il n'est pas le lieu de stockage des souvenirs à long terme. D'autre part, la mémoire à court terme et la mémoire des « savoir-faire » ne dépendent pas du LTM. En conclusion, l'étude du patient HM révèle une distinction anatomique entre les fonctions mnésiques et les autres fonctions cognitives (intactes chez HM) au sein du LTM. Elle met également en évidence l'existence de plusieurs formes de mémoires qui ne seraient pas toutes sous-tendues par le LTM (Milner, 2005).

3. Une mémoire ou des mémoires ?

Malgré les travaux précoces du philosophe William James (1885) sur la distinction entre mémoire à court terme et mémoire à long terme, il faut attendre les années 1960 pour retrouver des travaux portant sur les processus mentaux à l'œuvre pendant l'apprentissage et la mémoire. Cette interruption est principalement due à la prédominance de l'approche psychologique appelée *béhaviorisme* (de l'anglais 'Behaviorism'), initiée par John Watson (1913), qui prône l'adoption d'une méthode d'étude rigoureuse de la mémoire, fondée uniquement sur l'observation du comportement et sur sa quantification. Ce mouvement rejette toutes idées d'analyses introspectives et subjectives, et le terme même de mémoire est alors remplacé par celui d'apprentissage ou de conditionnement. Cependant, certains psychologues, comme Frederic C. Bartlett, persévèrent dans l'étude de la mémoire dans son intégralité. Dans les années 1960, leurs travaux influenceront les études sur les opérations mentales élémentaires (*i.e.*, processus) séparant les stimuli d'une réponse comportementale, et donneront naissance à la *psychologie cognitive*. De ce courant va découler l'émergence de nouveaux concepts et modèles centrés sur la place de la conscience dans la mémoire et sur sa pluralité (*approche multi-systèmes de la mémoire*).

3.1. Le modèle d'Atkinson et Shiffrin

L'un des premiers modèles à distinguer la mémoire en plusieurs systèmes indépendants est celui de Richard Atkinson et Richard Shiffrin (1968) (Figure 1). Dans ce modèle à organisation sérielle, la mémoire est organisée linéairement en trois modules de traitement. L'information en provenance du monde extérieur est tout d'abord traitée par les différents registres sensoriels grâce à la *mémoire sensorielle*, puis transférée en mémoire à court terme. A ce stade, l'information peut ensuite être consolidée et conservée en mémoire à long terme, grâce à des processus d'auto-répétition. Ces trois systèmes de mémoire se distinguent par la quantité d'informations encodées et leur durée de rétention. Les stimuli sensoriels sont perçus et stockés de manière éphémère en mémoire sensorielle (quelques millisecondes), le plus souvent inconsciemment. La mémoire à court terme permet de retenir une quantité limitée d'informations durant quelques secondes. Miller (1956) suggère que nous sommes capables de garder 7 ± 2 items actifs en mémoire à court terme, quelle que soit la dimension sensorielle

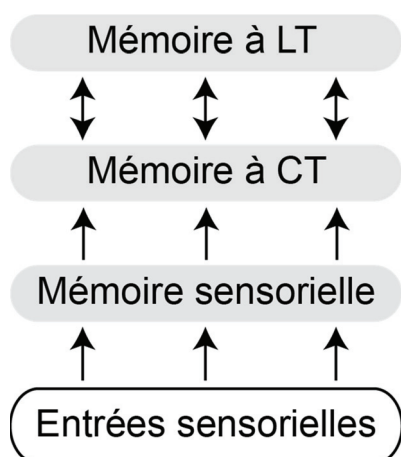


Figure 1. Modèle sériel de mémoire proposé par Atkinson et Shiffrin (1968). CT, Court Terme ; LT, Long Terme.

étudiée. La mémoire à long terme, quant à elle, n'est pas censée avoir de limites en termes de temps ou de capacité. Elle permet le maintien en mémoire de l'ensemble de nos connaissances, sur un temps pouvant aller de quelques minutes à toute une vie. Cette dichotomie entre mémoire à court terme et mémoire à long terme est confortée par des études neuropsychologiques de patients amnésiques. Les patients atteints du syndrome de Korsakoff, par exemple, conservent l'intégrité de leur mémoire à court terme alors que leur mémoire à long terme est gravement perturbée (Baddeley & Warrington, 1970). L'étude des patients HM (Scoville & Milner, 1957) et EP (Hamann & Squire, 1997) renforce également la distinction entre ces deux types de mémoire. Par contre, l'observation de patients, tels que le patient KF, présentant un important déficit de mémoire à court terme sans déficit associé d'apprentissage à long

terme (Shallice & Warrington, 1970), va à l'encontre du modèle sériel d'Atkinson et Shiffrin (1968). Cependant, dans leur ensemble, les études convergent et admettent l'idée de l'existence de deux systèmes de mémoire distincts et indépendants.

3.2. Le modèle de Baddeley et Hitch

Dans les années 70, le concept de mémoire à court terme est progressivement enrichi par celui de *mémoire de travail*, plus complexe et dynamique (Baddeley & Hitch, 1974; Hitch & Baddeley, 1976; Baddeley, 1992). La mémoire de travail permet le stockage temporaire et la manipulation des informations nécessaires à de nombreuses fonctions cognitives complexes telles que le langage, la lecture, l'apprentissage et le raisonnement. Le modèle d'Alan Baddeley et de Graham Hitch conçoit la mémoire de travail comme une interface entre perception, action et mémoire à long terme. Ce modèle est composé de trois sous-systèmes : l'administrateur central et deux systèmes satellites, que sont la boucle phonologique et le calepin visuo-spatial (Figure 2). La boucle phonologique est destinée au stockage, à la manipulation et au rafraîchissement de l'information verbale. Le calepin visuo-spatial, quant à lui, est spécialisé dans le stockage des informations visuelles et spatiales, ainsi que dans la formation et la manipulation des images mentales. L'administrateur central représente la composante attentionnelle. Il supervise et coordonne l'information en provenance des deux systèmes satellites et participe à son passage en mémoire à long terme. Vingt-cinq ans plus tard, une quatrième composante est ajoutée au modèle, le *buffer épisodique*, chargé du stockage temporaire d'informations intégrées et conscientes provenant de multiples sources (Baddeley, 2000).

La mémoire de travail

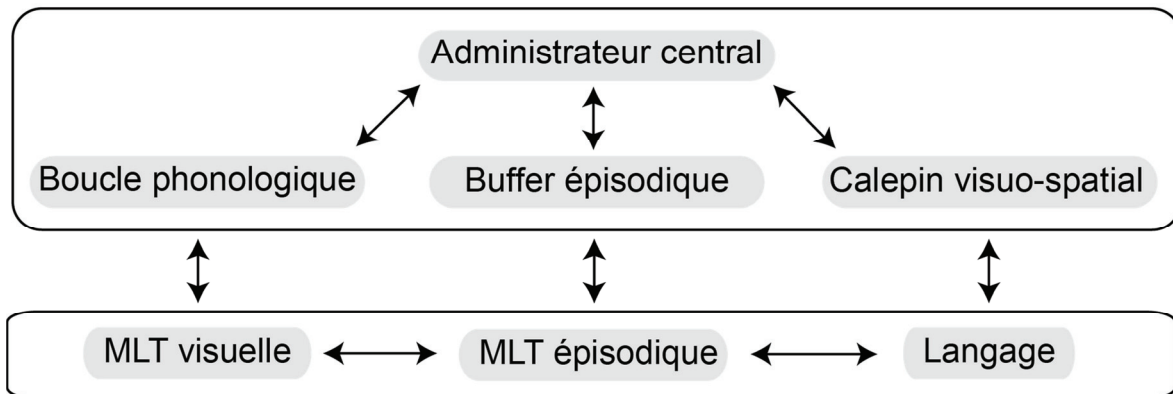


Figure 2. Modèle de la mémoire de travail proposé par Baddeley (2000). Ce modèle illustre les interactions entre les composants de la mémoire de travail et les systèmes de mémoire à long terme (MLT) et la fonction du langage.

3.3. Le modèle de Cohen et Squire

Au sein de la mémoire à long terme, plusieurs systèmes de mémoire sont différenciés selon la nature des informations encodées (faits, événements, règles, actions, *etc.*) ou encore le type de processus de récupération (conscient ou inconscient). Neal Cohen et Larry Squire (Cohen & Squire, 1980; Squire, 1992a) distinguent ainsi deux systèmes de mémoire : *la mémoire déclarative* et *la mémoire non déclarative* ou *mémoire procédurale*. La mémoire déclarative est facilement verbalisable et consciente. Elle correspond à la mémoire du « savoir que » ; elle se forme assez rapidement et demeure flexible. La mémoire procédurale est à l'inverse une mémoire automatique, peu consciente. Elle correspond à la mémoire du « savoir comment » ; elle permet d'acquérir des habiletés et se forme lentement. La différence de niveau de conscience entre mémoire déclarative et mémoire procédurale est à l'origine d'une autre distinction dans laquelle s'opposent *mémoire explicite* et *mémoire implicite* (Graf & Schacter, 1985). Cependant, ces termes correspondent à des modes de récupération de l'information et ne constituent pas à proprement parler des systèmes de mémoire.

4. La mémoire épisodique

Avec l'émergence de la psychologie cognitive, la mémoire n'est plus une entité unique, mais elle est dissociée et hiérarchisée. La mémoire se décline alors en « systèmes » de mémoire, indépendants les uns des autres, régis par leurs propres règles de fonctionnement et des substrats neuronaux spécifiques. Au début des années 1970 émerge une distinction majeure de la mémoire. Endel Tulving (1972) dissocie la mémoire déclarative en *mémoire épisodique* et *mémoire sémantique*, en fonction de la nature des informations qu'elles codent.

4.1. La définition du contenu de la mémoire épisodique

La mémoire épisodique correspond au rappel conscient d'un événement personnel passé, ancré dans un contexte spatio-temporel spécifique (Tulving, 1983, 1985a). « *Je me souviens qu'hier soir, devant chez moi, j'ai vu un enfant tomber de vélo parce qu'il ne regardait pas devant lui* ». Le concept de mémoire épisodique est fondé sur les différents types d'information qu'elle stocke : ce qui est arrivé, où et quand. Les termes couramment utilisés

en anglais sont « **What, Where, When** ». La mémoire sémantique représente la mémoire des mots, des concepts, des connaissances sur le monde et sur soi. Son contenu est abstrait et détaché du contexte d'acquisition. « *Je sais que Paris est la capitale de la France* » ou « *Je sais que je suis une femme née en 1988* ». La mémoire épisodique correspond, quant à elle, au rappel conscient d'un événement personnel passé, ancré dans un contexte spatio-temporel spécifique (Tulving, 1983, 1985a). « *Je me souviens qu'hier soir, devant chez moi, j'ai vu un enfant tomber de vélo parce qu'il ne regardait pas devant lui* ». Le concept de mémoire épisodique est fondé sur les différents types d'information qu'elle stocke : ce qui est arrivé, où et quand. Les termes couramment utilisés en anglais sont « **What, Where, When** ». Cette distinction entre mémoire épisodique et mémoire sémantique est confortée par l'étude de patients amnésiques dont le patient KC (Tulving et al., 1988). Ce patient a gardé quelques connaissances de son histoire passée, mais n'a conservé aucun souvenir personnel. Seules ses connaissances sémantiques sont préservées et accessibles. L'existence de cette distinction peut reposer sur un fondement développemental. En effet, au cours des premières années de sa vie, l'Homme n'acquiert des informations qu'avec sa mémoire sémantique. Ce n'est que vers l'âge de 4 ans que les premiers souvenirs épisodiques peuvent être construits, fondés sur les connaissances sémantiques (Perner & Ruffman, 1995; Tulving, 2005; Hayne & Imuta, 2011; Bauer et al., 2012).

Le concept de mémoire épisodique initié par Endel Tulving (1972) évolue et sa définition est régulièrement enrichie. Récemment, une évolution du concept de mémoire épisodique est proposée par Alexander Easton et Madeline J. Eacott (2008; 2010). Ces auteurs pointent du doigt la faiblesse de la dimension temporelle des épisodes rappelés. En effet, nous avons beaucoup de difficulté à nous rappeler la date précise des épisodes passés, voire l'enchaînement temporel d'une série d'épisodes (Friedman, 1993, 2007). La perception de la dimension temporelle d'un épisode n'est pas inhérente à l'individu, mais résulte d'une analyse du contexte. Un exemple typique peut être : « *Il neigeait, j'étais encore petite, donc ça devait être à Noël, il y a plus de 15 ans* ». D'après ces auteurs, la mémoire épisodique est plutôt la « photo » (*snapshot*) d'un épisode où le temps fait partie du contexte (ou de l'occasion) mais n'est pas essentiel. Le contexte serait multimodal, très souvent émotionnel, et dans certains cas temporel. Ces auteurs proposent par conséquent de définir la mémoire épisodique en termes de mémoire du « quoi, où, et quel contexte », soit respectivement « **What, Where, and Which context** ».

4.2. La conscience dans la mémoire épisodique

Des états de conscience distincts caractérisent les différentes formes de mémoire à long terme (Tulving, 1985b). L'Homme a la notion du temps qui passe (le temps subjectif), ce qui lui permet d'avoir conscience du contexte temporel subjectif dans lequel les événements se sont déroulés. Il a également conscience de sa propre identité dans ce temps subjectif. Ces caractéristiques nous permettent de voyager consciemment et mentalement dans le temps, en nous représentant dans des événements du passé et du futur. Ainsi, lors du rappel d'épisodes de notre vie, nous avons le sentiment subjectif de revivre partiellement cet événement tel que nous l'avons vécu lors de son encodage, appelé le *sentiment de reviviscence*. Ce « voyage subjectif dans le temps » constitue ce que l'on appelle la *conscience auto-noétique* (Tulving,

2002). La mémoire sémantique est, quant à elle, détachée du contexte d'encadrement, elle est associée à la conscience de l'existence du monde, des objets et des événements, que l'on appelle la *conscience noétique* (Tulving, 1983). Elle permet d'évoquer des représentations de concepts ou d'objets absents sur le moment.

4.3. La notion de mémoire pseudo-épisodique

Certains auteurs affirment que, contrairement à l'Homme, les animaux sont dépourvus de conscience auto-noétique et donc incapables de voyager dans le temps pour revivre des épisodes passés (Suddendorf & Busby, 2003; Suddendorf & Corballis, 2007). La mémoire épisodique est alors considérée comme propre à l'Homme, ne pouvant donc pas être étudiée chez l'Animal (Tulving, 1983, 2001; Roberts, 2002). Cependant, pour parer à l'impossibilité de démontrer le sentiment de voyage dans le temps chez les animaux, Nicky Clayton et ses collaborateurs (Clayton & Dickinson, 1998; Clayton et al., 2001, 2003) proposent la notion de mémoire *pseudo-épisodique* (« *episodic-like* »), centrée uniquement sur les critères comportementaux suivants: son contenu selon Tulving, sa structure et sa flexibilité. 1) Le souvenir doit contenir trois dimensions : le « *Quoi* », ce qui s'est passé, le « *Où* », où ça s'est passé et le « *Quand* », quand ça s'est passé. 2) Ces trois dimensions doivent être liées et rappelées de manière intégrée ; le rappel de l'une doit entraîner le rappel des deux autres et ces trois dimensions doivent être spécifiques d'un événement unique. 3) Le souvenir épisodique doit être flexible et donc réutilisable dans de nouvelles situations similaires.

L'expérience chez le geai à gorge blanche constitue la première mise en évidence d'une mémoire pseudo-épisodique chez l'Animal (Clayton & Dickinson, 1998) (Figure 3). Le principe de l'expérience repose sur l'observation que le geai a l'habitude de cacher sa nourriture. Dans un premier temps, ces auteurs mettent à sa disposition deux types de nourriture : l'une qu'il apprécie beaucoup mais qui est périssable, les vers, et l'autre qu'il aime un peu moins mais qui se conserve plus longtemps, les cacahuètes. L'oiseau cache alors ces deux types de nourritures. Dans un deuxième temps, plus ou moins éloigné, le geai



Figure 3. Tâche de mémoire pseudo-épisodique chez le geai à gorge blanche (Clayton et al., 2003).

recherche sa nourriture. En fonction du temps qui s'est écoulé depuis le moment où il a caché sa nourriture, il recueille préférentiellement soit les vers quand le délai est court, soit les cacahuètes quand le délai est long et que les vers ne sont plus consommables.

De nombreux protocoles expérimentaux, adaptés au rongeur, sont développés par la suite (Crystal, 2009; Eacott & Easton, 2010). Pour s'approcher

au plus près de l'expérience du geai à gorge blanche, Emriye Kart-Teke et ses collaborateurs (2006) mettent au point un protocole, sans apprentissage, fondé sur l'attrait inné du rat pour la

nouveauté. Dans un premier temps, l'animal est libre d'explorer son environnement composé de 4 copies d'un même objet *A* localisées à différents endroits. Après un certain délai, le rat est replacé dans le même environnement, composé cette fois de 4 copies d'un nouvel objet *B* localisées dans des endroits différents. Dans le test final, après un nouveau délai, l'animal est remis dans le même environnement, composé de 2 copies de chacun des objets *A* et *B*. Pour chaque objet, une copie est placée dans un endroit préalablement occupé, tandis que l'autre copie est placée dans un nouvel endroit. L'animal explore préférentiellement l'objet *A*, le plus ancien, dont la localisation a changé. L'ensemble de ces protocoles démontre que, dans une nouvelle situation, les geais et les rongeurs peuvent se souvenir de ce qui s'est passé (« *Quoi* »), à quel endroit (« *Où* ») et du temps qui s'est écoulé depuis (« *Quand* »). Ils se rappellent de l'ensemble des dimensions du souvenir de manière intégrée et flexible. Ils sont donc capables de mémoire pseudo-épisodique.

4.4. Les relations de la mémoire épisodique avec les autres systèmes de mémoire

Deux visions sur l'organisation multi-systèmes de la mémoire s'opposent. D'un côté, le modèle de Squire (1992a) dans lequel la mémoire est présentée comme une entité divisée en niveaux hiérarchiques parallèles, et où la mémoire épisodique est définie comme un système de mémoire à long terme indépendant de la mémoire sémantique. De l'autre, le modèle sériel de Tulving (1985b) dans lequel mémoire épisodique et mémoire sémantique interagissent mais où l'information n'arrive en mémoire épisodique qu'après être passée en mémoire sémantique. De nos jours, ces modèles sont encore source de débat au sein de la communauté scientifique et sont à l'origine d'autres modèles de mémoire comme le modèle Sériel, Parallèle, Indépendant (SPI) de Tulving (1995) et le modèle Neostructural InterSystémique (MNESIS) proposé par Francis Eustache et Béatrice Desgranges (2008).

4.4.1. Le modèle SPI

Le modèle SPI décrit par Endel Tulving (1995, 2001) découle du modèle sériel initial, proposé une dizaine d'années plus tôt par le même auteur (Tulving, 1985b). Il présente l'organisation et les relations de trois grands systèmes de mémoire que sont la **mémoire perceptive** qui contient des connaissances perceptives relatives aux propriétés structurales des objets, la mémoire sémantique et la mémoire épisodique (Figure 4). Ce modèle est basé sur l'idée que les relations entre ces trois systèmes dépendent des propriétés de chaque étape de mise en mémoire. L'encodage est défini ici comme sériel et résulte donc de la qualité de l'encodage dans le système « inférieur ». Si un système n'est pas fonctionnel, l'encodage dans un système « supérieur » ne peut pas avoir lieu. Le stockage se fait, par contre, de manière parallèle dans les trois systèmes et la récupération a lieu indépendamment d'un système à l'autre. De ce fait, des troubles de la récupération d'informations épisodiques n'impactent pas forcément la récupération en mémoire sémantique. Ce modèle appuie l'idée que bon nombre de nos connaissances peuvent être acquises sans faire intervenir la mémoire épisodique.

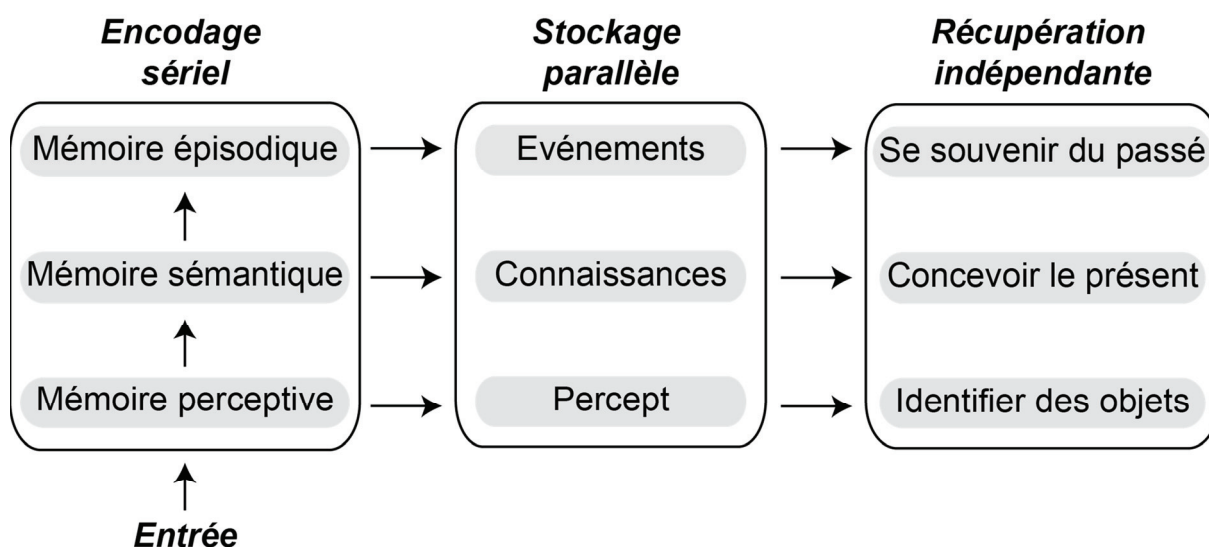


Figure 4. Modèle Sériel, Parallèle, Indépendant (SPI) proposé par Tulving (1995). Ce modèle présente les processus (encodage, stockage, rappel) et les relations entre 3 grands systèmes de mémoire (mémoire perceptive, mémoire sémantique et mémoire épisodique).

Ce modèle est sujet à controverses, notamment sur la question de l'entrée des informations en mémoire épisodique. Selon ce modèle, l'encodage direct des informations perceptives en mémoire épisodique n'est pas possible, l'encodage préalable en mémoire sémantique étant indispensable. Cependant, des patients atteints de troubles sémantiques sont tout à fait capables de reconnaître des visages quand ils sont identiques à ceux présentés à l'encodage, notamment sans modification de l'angle de vue (Graham et al., 1999, 2000; Simons et al., 2001). Ces auteurs proposent alors le modèle appelé « input multiples », lequel est très proche du modèle SPI, sauf que la mémoire épisodique reçoit à la fois des informations des mémoires perceptive et sémantique (Simons et al., 2001).

4.4.2. Le modèle MNESIS

Le modèle MNESIS, proposé récemment par Francis Eustache et Béatrice Desgranges (2008) (Figure 5), se présente comme une synthèse de la littérature actuelle et propose de concilier les éléments les plus robustes des modèles multi-systémiques présentés plus haut. L'organisation en trois grands systèmes de mémoire (mémoires perceptive, sémantique et épisodique) présentée par Tulving (1995, 2001) est conservée. Cependant, les relations entre ces trois systèmes sont modifiées avec l'ajout de deux liens rétroactifs entre la mémoire épisodique et les mémoires sémantique et perceptive. Le premier lien, reliant mémoires épisodique et sémantique, représente le fait que certains souvenirs épisodiques sont sémantisés au fil du temps ; on parle de **sémantisation**. Ce lien existe à la fois lors de l'encodage mais également au cours de la consolidation des souvenirs. Le deuxième lien unit les mémoires épisodique et perceptive, et met l'accent sur les processus de reviviscence conscients (lors de la ré-évoation d'un souvenir) et inconscients (lors du sommeil) indispensables à la consolidation des souvenirs en mémoire. Au centre du modèle se trouve le système de mémoire de travail, tel qu'il a été décrit par Alan Baddeley (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 2000). Ici, le « buffer épisodique » (littéralement, système tampon épisodique) occupe la position stratégique d'interface entre les trois systèmes de mémoire. Enfin, le système de mémoire procédurale, comprenant les habiletés motrices et perceptivo-

motrices ainsi que les habiletés perceptivo-verbales et cognitives, complète le modèle et interagit avec l'ensemble des autres systèmes de mémoire.

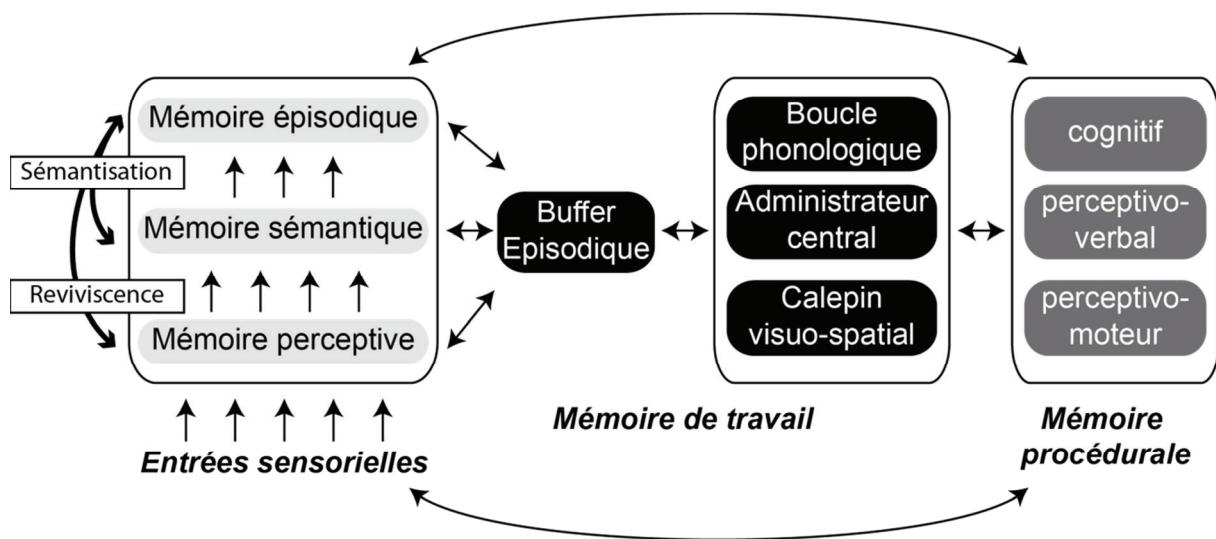


Figure 5. Modèle MNESIS proposé par Eustache et Desgranges (2008). Ce modèle présente les relations entre les systèmes de mémoire à long terme découlant du modèle SPI (Tulving, 1995) et les systèmes de mémoire de travail (Baddeley, 2000) et de mémoire procédurale.

4.5. Les méthodes d'exploration de la mémoire épisodique

Les protocoles étudiant la mémoire épisodique chez l'Homme sont conçus pour étudier les processus de **rappel** qui accompagnent la remémoration d'un souvenir. Le rappel représente un ensemble de processus élaborés et complexes qui permettent la récupération et la reconstruction active du souvenir de l'événement recherché (Tulving, 2001). Le rappel de souvenirs épisodiques est testé chez l'Homme dans des **approches dites de laboratoire**. Leur principale caractéristique réside dans le contrôle des conditions d'encodage et de rappel des souvenirs ; les expérimentateurs testent la mémorisation d'épisodes conçus au laboratoire, encodés dans des conditions contrôlées et dont ils peuvent évaluer la véracité et le délai de rétention.

4.5.1. Les paradigmes classiques de mémoire de reconnaissance

La plupart des tâches de laboratoire utilisées sont des tâches de **mémoire de reconnaissance**, qui possèdent de nombreuses variantes. Le principe de base est simple et se déroule en trois phases. Dans un premier temps, pendant la phase d'encodage, un ensemble d'items est présenté aux participants. Le matériel à mémoriser se résume le plus souvent à une seule dimension (des mots, des visages, des sons, *etc.*). Les instructions de mémorisation peuvent être explicites ou non. Dans un deuxième temps, suit une phase de rétention pendant laquelle le participant attend ou participe à une tâche distractive (*e.g.*, opérations mentales). Enfin, dans un troisième temps, la phase test a lieu, dans laquelle un deuxième ensemble d'items constitué d'items anciens (cibles) et d'items nouveaux (distracteurs) est présenté. Les participants doivent alors distinguer les items nouveaux des items anciens (« Reconnaissez-vous cet item ? », « Oui/Non »). Les performances sont principalement évaluées en termes de nombre de réponses correctes, couramment représentées par le **score de mémoire (d')**. D'autres variables comme les temps de réponse, voire le degré de confiance que l'on accorde

à ses jugements, peuvent également être enregistrées. Plusieurs paramètres expérimentaux, conditionnant la complexité de cette tâche, peuvent être manipulés : la quantité d'items présentés lors de l'encodage, leurs caractéristiques (valence émotionnelle, catégorie, liens sémantiques, *etc.*), le délai de rétention entre les deux phases (de quelques secondes à plusieurs mois), ou encore le temps de réponse accordé pendant la phase de rappel.

4.5.2. *Les paradigmes Remember/Know*

La reconnaissance d'un item pose la question de l'état de conscience associé au rappel. Dès les années 1970, les psychologues cognitivistes développent des **modèles dits de double processus** (de l'anglais '*dual-process models*') qui distinguent deux processus différents au sein de la mémoire de reconnaissance (Atkinson & Juola, 1973; Jacoby & Dallas, 1981; Tulving, 1985b). La reconnaissance peut reposer sur la ré-expérience du souvenir impliquant un voyage subjectif dans le temps, et le rappel de détails contextuels spécifiques associés à l'item, appelés **processus de recollection**. Elle peut également être basée sur un simple sentiment de déjà-vu, dépourvu du rappel de détails contextuels, appelé **processus de familiarité** ; ou encore sur une combinaison des processus de recollection et de familiarité (Yonelinas, 2002; Wixted & Squire, 2011; Yonelinas & Jacoby, 2012). L'hypothèse d'une différence entre les deux processus repose sur plusieurs observations : le processus de familiarité est plus rapide que celui de recollection (Hintzman & Caulton, 1997) ; les deux processus ont des corrélats électrophysiologiques distincts (Düzel et al., 1997) ; le processus de recollection est plus facilement perturbé que celui de la familiarité lors de lésions cérébrales spécifiques (*e.g.*, Aggleton et al., 1982) ; enfin, la confiance dans ces réponses diffère entre les deux processus (Yonelinas et al., 1996). Cependant, encore à ce jour, la nature de ces deux processus et les relations qu'ils entretiennent restent le sujet de nombreuses études et de débats au sein de la communauté scientifique (Yonelinas, 2002; Wixted & Squire, 2011; Yonelinas & Jacoby, 2012).

Deux principaux protocoles sont élaborés pour distinguer l'apport de chaque état de conscience dans la mémoire épisodique. Dans le paradigme de **mémoire de source**, les participants doivent non seulement reconnaître un item présenté lors de la phase d'encodage, mais également se rappeler du contexte dans lequel il est présenté (position à l'écran, couleur du fond, *etc.*). La reconnaissance correcte d'un item présenté dans son contexte d'encodage (source correcte) est supposée refléter le processus de recollection, alors que la reconnaissance correcte de l'item présenté dans un contexte erroné (source incorrecte) reflèterait les reconnaissances motivées par un sentiment de familiarité. Cependant, ce paradigme ne distingue pas très clairement les deux processus. En effet, le contexte et l'item peuvent être perçus et encodés comme une unité (on parle en anglais de « unitization ») et ainsi être rappelés grâce au seul sentiment de familiarité (Graf & Schacter, 1989; Yonelinas et al., 1999). On peut aussi imaginer que la recollection puisse avoir lieu lors du rappel, sans pour autant être détectée quand elle porte sur un élément non testé (associations personnelles, émotions, *etc.*).

Un autre type de paradigme appelé « **Remember/Know** » (Tulving, 1985b) est fondé sur le rapport subjectif du participant sur son état de conscience lors de la reconnaissance. Le participant doit distinguer quand il se « souvient » de la présentation de l'item lors de la phase

d'encodage (recollection), de quand il « sait » qu'il a déjà vu cet item sans se rappeler du moment où il lui a été présenté (familiarité). Parfois une réponse « hasard » (« Guess » en anglais) est ajoutée pour les réponses incertaines, de manière à les différencier des réponses « Know ». Ce protocole permet de capturer différents états de conscience associés à la reconnaissance, mais reste toutefois très dépendant des consignes données aux participants et de leur bonne compréhension (Migo et al., 2012).

5. La mémoire autobiographique

5.1. La définition de la mémoire autobiographique

La *mémoire autobiographique* est souvent considérée comme la mémoire du *self*, représentant le sentiment d'identité et de conscience de soi. En effet, elle correspond à la mémoire d'événements passés personnels, propres à chaque individu, encodés depuis l'enfance. A ce titre, elle participe de manière essentielle à la construction et au maintien de notre identité, ainsi qu'au sentiment de continuité dans le temps. Elle est souvent assimilée à la mémoire épisodique, c'est-à-dire à la ré-expérience consciente d'un souvenir passé. Toutefois, bien que la mémoire autobiographique possède une composante épisodique, stockant des événements spécifiques détaillés et vives (images, émotions, sensations), elle possède également une composante sémantique, regroupant les connaissances générales sur son passé (e.g., des adresses, des noms, des relations entre personnes) (Piolino et al., 2000, 2002).

5.2. Peut-on se fier à notre mémoire autobiographique ?

5.2.1. Les imperfections de la mémoire autobiographique

La mémoire ne peut pas être vue comme un entrepôt dans lequel sont stockés passivement nos souvenirs (Bernstein & Loftus, 2009). La mémoire est de nature « constructive », pas « reproductive ». Elle dépend de processus constructifs complexes et imparfaits qui sont sujets aux erreurs : quand on se souvient, on assemble des fragments d'informations sur la base de nos connaissances et de nos convictions. Daniel M. Bernstein et Elizabeth F. Loftus (2009) déclarent :

« En essence, tous nos souvenirs sont dans une certaine mesure faux. La mémoire repose de manière intrinsèque sur des processus de reconstruction, grâce auxquels nous reconstituons le passé pour former un récit cohérent qui devient notre autobiographie. Au cours de ce processus, nous colorons et façonnons nos expériences personnelles en fonction de nos connaissances sur le monde. »

Hermann Ebbinghaus (1885) est le premier à montrer expérimentalement que l'oubli est une caractéristique de la mémoire. Les faits et les événements deviennent moins accessibles avec le temps. Les études de psychologie cognitive, initiées par Frederic Bartlett (1932), montrent ensuite qu'il existe différentes imperfections de la mémoire. Dans une revue de la littérature, Daniel Lawrence Schacter (1999) propose une classification de ces imperfections. Il regroupe les sept formes de « défauts » de la mémoire en trois catégories que sont, l'oubli,

les distorsions, et la persistance. Selon lui, l'oubli peut découler du déclin naturel de la mémoire (la perte d'informations avec le temps), de distractions (une attention réduite qui conduit à la perte d'informations), ou d'un blocage (l'incapacité à se rappeler d'informations pourtant présentes en mémoire). Les distorsions de la mémoire, quant à elles, peuvent être induites par des erreurs d'attribution (rattacher une information à la mauvaise source), par une influence indirecte (former de nouveaux souvenirs suite à des suggestions ou à des idées trompeuses), ou encore par des biais (déformations rétrospectives et influence inconsciente de nos connaissances et opinions). La dernière imperfection concerne les souvenirs persistants, le rappel chronique et pathologique d'un événement (*e.g.*, traumatisme), qu'il nous est impossible d'oublier.

C'est au cours de la **réactivation** (*i.e.*, évocation) de souvenirs déjà consolidés en mémoire que ces derniers sont modifiés. Le fait de réactiver un souvenir initie un **processus de reconsolidation**. Le souvenir réactivé se retrouve de nouveau dans un état labile et instable pendant lequel il redevient sensible aux interférences et peut être modifié avant d'être de nouveau consolidé (Nader & Hardt, 2009; Hardt et al., 2010; St Jacques & Schacter, 2013). La mémoire n'est pas fixe mais dynamique ; elle est remise à jour lors de chaque réactivation.

5.2.2. *Quels rôles ont ces imperfections ?*

L'existence de plusieurs formes d'imperfections de la mémoire pose la question de leur rôle. Quel avantage évolutif peuvent-elles représenter ? La première d'entre elles, l'oubli, est bénéfique pour notre mémoire, elle rend la sélection de souvenirs pertinents moins coûteuse en temps et en énergie grâce à l'effacement des souvenirs concurrents (Kuhl et al., 2007). L'oubli rapide des détails, qui rendent un souvenir épisodique singulier et unique, rend la mémoire épisodique la plus sensible aux distorsions (Kristo et al., 2009; Hardt et al., 2013). Ces distorsions reflètent une erreur sur l'origine d'un souvenir. Elles se produisent lorsque les participants ne se rappellent que de l'idée ou des caractéristiques générales de ce qui s'est passé, sans se rappeler des détails de l'événement. Elles représentent aussi un avantage adaptatif car elles confèrent la capacité d'abstraction et de généralisation du souvenir, un processus impliqué dans la créativité et la résolution de problèmes (Howe, 2011). L'inflation par imagination représente une autre erreur d'attribution liée à une confiance accrue en l'idée que des événements hypothétiques imaginés se soient réellement déroulés. Même si cette capacité à simuler et à imaginer des expériences futures biaise la reconnaissance de certains événements, elle représente également un rôle adaptatif dans la planification et la prise de décision. Ainsi, Addis et ses collaborateurs (2009) soumettent l'hypothèse de « simulation constructive épisodique », selon laquelle la construction d'événements futurs est fondée sur la réutilisation flexible d'informations passées. Ce processus permet la simulation de scénarios potentiels sans se livrer à des comportements réels. En conclusion, les imperfections de la mémoire semblent indispensables au bon fonctionnement de notre mémoire (Benjamin, 2011; Schacter et al., 2011).

5.3. Les méthodes d'exploration de la mémoire autobiographique

La mémoire autobiographique est testée à l'aide d'approches expérimentales dans lesquelles les participants sont interrogés sur les événements qu'ils ont vécus tout au long de

leur vie, on parle d'*approches autobiographiques*. Par conséquent, en testant les souvenirs personnels des participants, ces approches sont au plus près du rappel « naturel ». A l'inverse des approches de laboratoire qui testent des souvenirs créés artificiellement (section 4.5, p. 30). Il existe différentes méthodes pour tester le rappel de souvenirs autobiographiques.

5.3.1. *La méthode des mots-indices*

La première méthode est élaborée par Francis Galton (1879), puis reprise et précisée bien plus tard par Crovitz et Schiffman (1974). Elle consiste à évoquer et à dater le premier souvenir qui vient à l'esprit, suite à la présentation visuelle d'un mot. Les mots utilisés sont le plus souvent des noms fréquents et très faciles à imaginer (*e.g.*, train, vélo, sapin), mais des adjectifs ou des verbes peuvent aussi être utilisés (*e.g.*, heureux, se disputer). Plus récemment, cette méthode est utilisée sur des périodes de vie précises (l'enfance, l'adolescence...) (Graham & Hodges, 1997). Chaque souvenir est ensuite noté globalement selon des critères de richesse, de détails et de fluence verbale représentant la rapidité et l'aisance narrative du participant.

5.3.2. *Les questionnaires*

Michael D. Kopelman et al. (1989) développent un questionnaire permettant l'étude de la mémoire sémantique personnelle et de la mémoire épisodique autobiographique. Ce questionnaire porte sur différentes périodes de vie pour lesquelles les participants doivent se rappeler d'informations sémantiques (*e.g.*, noms, adresses) et d'événements personnels provenant de différents contextes (*e.g.*, avant l'école, premier travail, mariage) et évoqués par différents indices (*e.g.*, impliquant un membre de la famille, un ami, un professeur). Les informations sémantiques sont notées en fonction de la précision apportée ; les événements sont transcrits en fonction de leur spécificité et de la quantité de détails fournis. Un autre questionnaire autobiographique est proposé la même année (Borrini et al., 1989). Ce questionnaire permet de tester trois périodes de vie mais ne concerne que les souvenirs d'événements passés, connus et répétés tels que la maison de nos parents ou notre premier vélo. Ces questionnaires sont plus complets que les tests de mots-indices mais ne couvrent pas toute la vie des participants.

5.3.3. *Les tests de fluence verbale*

Dans les tests de fluence verbale autobiographique, les participants ont 90 s pour rapporter le plus de souvenirs autobiographiques ou d'informations personnelles provenant de différentes périodes de leur vie (Dritschel et al., 1992). Le test de fluence verbale a l'avantage d'être beaucoup plus court que les questionnaires (environ 30 min) ce qui permet l'étude de participants sains mais également celle de patients dont la durée d'attention est réduite (*e.g.*, patients atteints de la maladie d'Alzheimer). Cependant, les souvenirs qui sont associés aux indices sont souvent des épisodes marquants et donc fréquemment rappelés. Ces rappels réitérés tendent à modifier le souvenir, à le sémantiser, tout en ôtant le caractère vivide et autooéctique ; le voyage mental dans le temps ne se fait plus.

5.3.4. L'émergence de nouvelles approches plus complètes

Depuis le début du XXI^{ème} siècle, plusieurs tests de la mémoire autobiographique sont proposés. Le Test Episodique de Mémoire du Passé autobiographique (TEMPau) explore cinq périodes de vie, de la plus ancienne à la plus récente, au travers de quatre thèmes récurrents précis (une rencontre, un déplacement, un événement familial, un événement scolaire ou professionnel) (Guillery et al., 2000; Piolino et al., 2003). Pour chaque souvenir, le participant décrit oralement son souvenir tout en étant le plus précis et le plus spécifique possible (détails, contextes spatial et temporel). La véracité du rappel est validée, soit auprès de la famille, soit en re-testant le participant quelques jours plus tard. D'autres auteurs se sont attachés à quantifier les contributions épisodique et sémantique respectives du rappel de souvenirs passés. L'Interview Autobiographique proposée par Levine et al. (2002) permet, quant à elle, d'étudier la qualité des souvenirs rappelés en quantifiant le nombre d'informations épisodiques et sémantiques au cours de chaque récit narratif. Plus récemment, cette même équipe s'est intéressée au profil mnésique de chaque individu, en se focalisant sur les différences individuelles du rappel de souvenirs (Palombo et al., 2013). Ces profils mnésiques permettent ensuite de les corrélérer avec différents facteurs de risques. Ainsi, l'Enquête de Mémoire Autobiographique, proposée par ces auteurs, permet d'évaluer quatre composantes supposées de la mémoire autobiographique : la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, la mémoire spatiale et la projection dans le futur.

6. Les bases neuronales de la mémoire épisodique

Bien qu'abordée depuis les années 1950, la question des bases neuronales sous-tendant le rappel de souvenirs épisodiques reste encore entière. Les travaux de Brenda Milner (Scoville & Milner, 1957; Milner et al., 1968), pionniers dans le domaine, conduisent les chercheurs à s'intéresser tout d'abord au rôle du LTM dans la mémoire. Ils élargiront ensuite leurs recherches à l'ensemble du cerveau.

6.1. Le lobe temporal médian, au cœur du réseau de la mémoire épisodique

6.1.1. Le système de mémoire du LTM

Le LTM regroupe un ensemble de structures anatomiquement connectées : la région hippocampique (HC), constituée des cornes d'Ammon (CA1, CA2, et CA3), du gyrus denté et du subiculum, le cortex entorhinal (CE), le cortex périrhinal (CPr) et le cortex parahippocampique (CPH) (Figure 6). Cet ensemble de régions constitue un système communément appelé « le système de mémoire du lobe temporal médian » (Squire & Zola-Morgan, 1991).

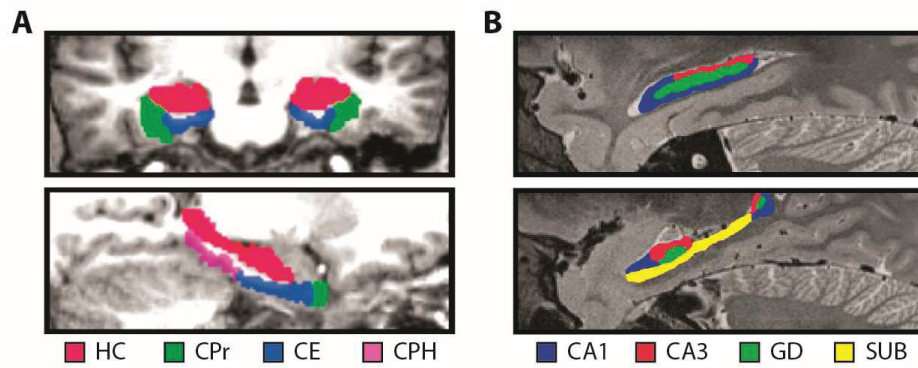


Figure 6. Représentation anatomique des régions formant A) le LTM (Chadwick et al., 2012) et B) l'HC (Bonnici et al., 2012a). Sur les panneaux de gauche sont représentés l'hippocampe (HC), le cortex périrhinal (CPr), le cortex entorhinal (CE), et le cortex parahippocampique (CPH). Sur les panneaux de droite sont représentés les cornes d'Ammon 1 et 3 (CA1, CA3), le gyrus denté (GD) et le subiculum (SUB). Coupes coronale (en haut à gauche) et sagittales (autres panneaux).

Après les travaux de Brenda Milner, les premières études révélant l'importance du LTM dans la mémoire sont menées chez le primate non-humain à l'aide de tâches d'appariement (delayed matching to sample, DMS) ou de non appariement (delayed non-matching to sample, DNMS) différés (Gaffan, 1974; Mishkin & Delacour, 1975; Mishkin, 1978; Meunier et al., 1996). Dans ces tâches, un ou plusieurs items sont présentés puis, après un certain délai, un item ancien et un item nouveau sont présentés simultanément aux singes qui doivent reconnaître soit l'item nouveau (DNMS), soit l'item ancien (DMS). Des lésions du LTM induisent des troubles importants de mémoire de reconnaissance, surtout quand le délai de rétention ou la liste d'items à retenir sont longs. Plus précisément, les lésions du CPr induisent un net déficit de reconnaissance d'objets, alors que les lésions de l'HC ne sont associées qu'à un déficit mnésique léger. Ces résultats, également retrouvés chez des patients présentant des lésions de l'HC, posent la question de la contribution de ce dernier dans la mémoire de reconnaissance (Aggleton & Shaw, 1996; Baxter & Murray, 2001; Zola & Squire, 2001). A partir de ces études, différents modèles fonctionnels distinguent le rôle de l'HC de celui des cortex avoisinants. Howard Eichenbaum et al. (1996) proposent la théorie de « **la mémoire relationnelle** », centrée sur la nature différente des informations reçues et associées, grâce à deux systèmes distincts. La région parahippocampique, incluant le CPr et le CPH, encoderait les éléments spécifiques d'un événement (e.g., lieu, contexte) ou d'un item (e.g., forme, taille), pendant que l'HC encoderait les relations entre ces éléments. Une autre théorie, avancée par Aggleton et Brown (1999), repose sur l'idée que le CPr et l'HC sous-tendent à la fois des processus et des expériences subjectives différentes. Le CPr serait suffisant pour permettre la reconnaissance établie sur un sentiment de familiarité pendant que l'HC sous-tendrait la reconnaissance fondée sur la recollection consciente de l'événement (voir 4.5.2., p.31, pour les définitions de ces concepts). Ces deux modèles convergent sur l'idée que le rappel d'informations liées à l'item dépend de l'HC alors que la reconnaissance de l'item dénuée de contexte peut être supportée par le CPr seul.

6.1.2. Le modèle *Binding of Items and Contexts*

A partir d'études menées chez le rat, le primate non-humain et l'Homme, Howard Eichenbaum, Andrew Yonelinas et Charan Ranganath (Eichenbaum et al., 2007; Ranganath,

2010) proposent le modèle « Binding of Items and Contexts » (BIC) pour expliquer le rôle du LTM dans la mémoire épisodique. Ce modèle distingue les rôles et les contributions respectives de l'HC et de la région parahippocampique en fonction de leurs connexions anatomiques (Figure 7). Le CPr reçoit principalement des informations provenant des aires néocorticales unimodales, lesquelles traitent de la qualité des items (« *What* »). Le CPH reçoit principalement des informations provenant des aires associatives multimodales du néocortex, lesquelles traitent des informations spatiales (« *Where* »). Le CPr et le CPH se projettent principalement sur les CE latéral (CEL) et médian (CEM), respectivement. Bien que des connexions existent entre le CPr et le CPH et au sein des régions du CE, les informations du « *What* » et du « *Where* » convergent principalement sur l'HC. Ce modèle suggère que, lors de l'encodage d'un épisode, les représentations des items (objets, personnes, *etc.*) et du contexte restent cloisonnées jusqu'à l'HC, où elles sont associées entre elles.

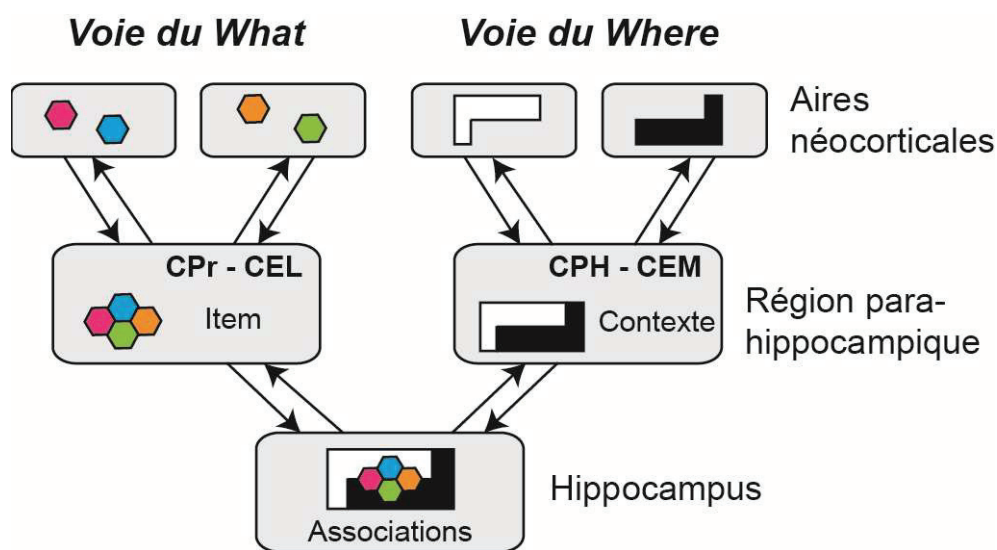


Figure 7. Le Modèle BIC proposé par Eichenbaum et al. (2007). Ce modèle présente la contribution des différentes régions du LTM dans la mémoire épisodique. Des informations néocorticales unimodales et multimodales sont traitées par deux voies distinctes, la voie du What et la voie du Where qui convergent sur l'HC. Les principales connexions anatomiques entre les régions sont représentées par les flèches. CEL, Cortex entorhinal latéral ; CEM, Cortex entorhinal médian ; CPH, Cortex parahippocampique ; CPr, Cortex périrhinal.

La caractéristique principale du modèle BIC réside dans l'intégration de la notion de contexte, considérée comme un élément clef de la mémoire épisodique, et distinguée de l'item. Le contexte peut être spatial, mais il peut aussi représenter l'état cognitif, émotionnel ou physique de la personne. Ce contexte est encodé et fait partie intégrante du souvenir épisodique (Tulving, 1983). Le CPH est impliqué dans le rappel du contexte spatial (Bohbot et al., 2000) et non spatial du souvenir (Davachi et al., 2003; Aminoff et al., 2007; Bar et al., 2008). Il encoderait les dimensions contextuelles du souvenir séparément. Ces dernières ne seraient associées qu'au niveau du CE médian et de l'HC ce qui générerait une représentation multidimensionnelle du contexte, plus précise et complète (Ranganath, 2010; Hunsaker et al., 2013).

Le modèle BIC est centré sur le LTM et, de ce fait, ne dépeint qu'une partie du réseau de la mémoire. La question du rôle des aires néocorticales, impliquées notamment dans le processus de consolidation du souvenir, n'y est pas abordée. Deux modèles s'affrontent à ce

propos. Selon *le modèle standard de la consolidation* (Marr, 1971; Squire et al., 1984), le LTM ne joue qu'un rôle transitoire dans le stockage et le rappel des souvenirs. Grâce à des interactions entre le néocortex et l'HC, les associations entre représentations néocorticales deviennent suffisantes pour permettre le rappel d'un souvenir ancien, rendant alors le rôle de l'HC secondaire (Paller, 1997). Selon *le modèle de la trace multiple* (Nadel & Moscovitch, 1997, 1998; Nadel et al., 2000), l'implication de l'HC est toujours essentielle dans le rappel de souvenirs épisodiques et spatiaux, même si les interactions entre le néocortex et l'HC jouent un rôle important dans la consolidation néocorticale des informations sémantisées. Ce débat, encore vif au sein de la communauté scientifique, met dans les deux cas l'accent sur l'importance des régions néocorticales dans la mémoire.

6.2. Le réseau néocortical de la mémoire épisodique

6.2.1. Le réseau de la mémoire autobiographique

La plupart des spécialistes qui étudient la mémoire autobiographique s'intéressent au réseau mnésique étendu à l'ensemble du cerveau. L'étude de ces réseaux est alors rendue complexe par l'hétérogénéité et la richesse des processus mis en jeu lors du rappel de souvenirs autobiographiques (*e.g.*, processus de mémoire épisodique et sémantique, d'introspection, d'imagerie mentale visuelle). Plusieurs études expérimentales et méta-analytiques permettent toutefois de distinguer différents réseaux neuronaux sous-tendant les processus émotionnels, de recollection ou de *vividité* (*i.e.*, la force ou l'intensité de la reviviscence) associés au rappel de souvenirs autobiographiques (Svoboda et al., 2006; Cabeza & St Jacques, 2007; Daselaar et al., 2008; St Jacques et al., 2011).

La mémoire autobiographique semble impliquer majoritairement des régions cérébrales situées dans l'hémisphère gauche ou les parties médianes du cerveau. Svoboda et al. (2006) déterminent un réseau autobiographique principal comprenant les cortex préfrontaux (CPF) médian et ventrolatéral, les cortex temporaux médian et latéral, la jonction temporopariétale, le cortex cingulaire postérieur, le cortex rétrospénial et le cervelet. Ces régions, les plus fréquemment activées, représenteraient les régions les plus importantes pour le rappel de souvenirs autobiographiques. Un réseau autobiographique secondaire, moins fréquemment recruté, serait composé du CPF dorsolatéral, des cortex frontaux supérieurs médian et latéral, du cortex cingulaire antérieur, des cortex orbitofrontal médian, temporopolaire et occipital, du thalamus et de l'amygdale. Enfin, ces auteurs conçoivent un réseau autobiographique tertiaire, rarement impliqué, incluant le cortex moteur, le précuneus, le cortex pariétal latéral, l'insula, les ganglions de la base et le tronc cérébral. La participation des réseaux secondaire et tertiaire varierait, non seulement en fonction des processus impliqués, mais également avec la modalité sensorielle mise en jeu, ainsi que des facteurs expérimentaux comme l'impact émotionnel du souvenir.

Distinguer le rôle de chacune de ces régions dans la mémoire autobiographique est un défi important. Dans une revue de la littérature, Cabeza et St Jacques (2007) résument les fonctions des principales régions sous-tendant les grandes composantes de la mémoire autobiographique (Figure 8). Selon ces auteurs, la recherche et la construction du rappel du souvenir sont associées au CPF latéral. Le contrôle du rappel et le sentiment d'exactitude mettent en jeu le CPF ventromédian. La notion de self, composante centrale du souvenir

autobiographique, est sous-tendue par le CPF médian. Les émotions et la vivacité du souvenir sont respectivement associées à l'amygdale et au cortex visuel. Enfin, les processus de recollection ou de reviviscence du souvenir (*i.e.*, ré-expérience consciente) impliquent l'HC et le cortex rétrospécial. D'autres chercheurs s'intéressent à la contribution de ces régions au cours des différentes étapes du rappel de souvenirs autobiographiques (Daselaar et al., 2008). Selon ces auteurs, la période de recherche du souvenir engagerait l'HC, le cortex rétrospécial et le CPF médian, alors que la reviviscence du souvenir recruterait les régions visuelles, le précuneus et les régions frontales ventromédiane et inférieure. Le rappel d'un souvenir autobiographique impliquerait donc le recrutement dynamique de régions mnésiques et sensorielles. Par la suite, St Jacques et al. (2011) confirment ces résultats en montrant que le réseau autobiographique peut être subdivisé en quatre sous-réseaux indépendants contribuant à la construction et à l'élaboration du souvenir. D'après ces auteurs, le réseau du CPF médian est associé à la notion de self, le réseau du LTM à la mémoire, le réseau frontopariétal à la recherche stratégique, et le réseau cingulo-operculum au maintien du but. Dans leur modèle, le phénomène de recollection module la connectivité entre les réseaux du CPF médian et du LTM, suggérant qu'une plus grande connectivité entre les réseaux du self et de la mémoire induit une plus grande reviviscence du souvenir. De plus, l'accessibilité au souvenir module l'influence des réseaux frontopariétaux et du LTM sur le CPF médian. Le rappel de souvenirs serait facilité quand la communication entre les réseaux de la mémoire autobiographique est favorisée.

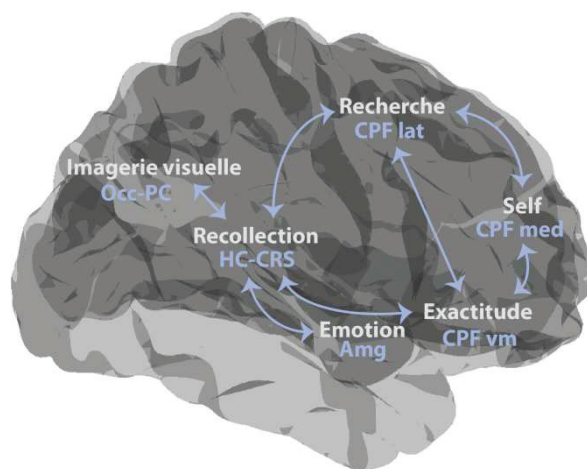


Figure 8. Représentation simplifiée des principales composantes de la mémoire autobiographique proposée par Cabeza et St Jacques (2007). Amg, Amygdale ; CPF lat, Cortex préfrontal latéral ; CPF med ; Cortex préfrontal médian CPF vm ; Cortex préfrontal ventromédian ; Occ-PC, Gyrus occipital – Précuneus ; HC-CRS, Hippocampe – Cortex Rétrospécial.

6.2.2. Les similarités et différences des réseaux impliqués dans les approches de mémoires de laboratoire et autobiographique

La mémoire épisodique est abordée au travers des approches de laboratoire et des approches de mémoire autobiographique. Conceptuellement, l'approche de laboratoire teste la mémoire épisodique, tandis que l'approche autobiographique teste les composantes épisodiques et sémantiques de la mémoire autobiographique.

Une première revue, menée par Gilboa (2004), compare les réseaux activés dans ces deux approches. Ces travaux mettent l'accent sur deux régions du CPF : le CPF dorsolatéral droit et le CPF ventromédian gauche. L'implication de ces deux régions refléterait deux modes de rappel différents. Le CPF dorsolatéral droit serait impliqué dans le contrôle continu des réponses et leurs vérifications, particulièrement dans des conditions d'incertitude. Cette

situation serait plus fréquemment observée dans les tâches de mémoire épisodique de laboratoire que dans des tâches de mémoire autobiographique. Le CPF ventromédian gauche serait, quant à lui, impliqué dans la sensation de pertinence ou d'exactitude lors du rappel d'un souvenir personnel, sentiment plus fort dans les souvenirs autobiographiques réels que dans les souvenirs épisodiques créés en laboratoire.

Plus récemment, McDermott et al. (2009) réalisent une méta-analyse étudiant les conséquences de l'utilisation des approches de laboratoire ou autobiographique, dans la compréhension des processus cognitifs et des substrats neuronaux mis en jeux. Ils mettent en évidence deux réseaux étendus mais très peu recouvrants (Figure 9). Le réseau de la mémoire épisodique, de type laboratoire, montre des activations majoritairement localisées dans les cortex frontaux et pariétaux gauches, tandis que le réseau de la mémoire autobiographique révèle des activations frontales médianes et une large implication du LTM. Les structures impliquées dans ces deux réseaux sont le cortex cingulaire postérieur, le cortex frontal inférieur gauche et le thalamus droit. Ces structures représentent donc des régions essentielles au rappel de souvenirs, qu'ils soient épisodiques ou autobiographiques.

Le réseau de la mémoire épisodique de laboratoire (Spaniol et al., 2009) présente des différences importantes avec le réseau de la mémoire autobiographique (Gilboa, 2004; McDermott et al., 2009). Ces auteurs identifient plusieurs raisons pouvant expliquer ces différences. Elles peuvent être le reflet de processus de recollection distincts, davantage contrôlés et incertains dans les tâches de mémoire épisodique de laboratoire que dans les tâches de mémoire autobiographique. Ces différences peuvent également découler de la richesse des souvenirs rappelés, très différente entre les deux approches puisque, dans le premier cas, les participants doivent rappeler une liste d'items ou reconnaître des stimuli simples, alors que dans le second cas, ils doivent se remémorer des souvenirs de vie réels passés. Il est également possible que la véracité du rappel, bien contrôlée dans l'approche de laboratoire mais impossible à contrôler dans les tâches autobiographiques, module le réseau neuronal activé.

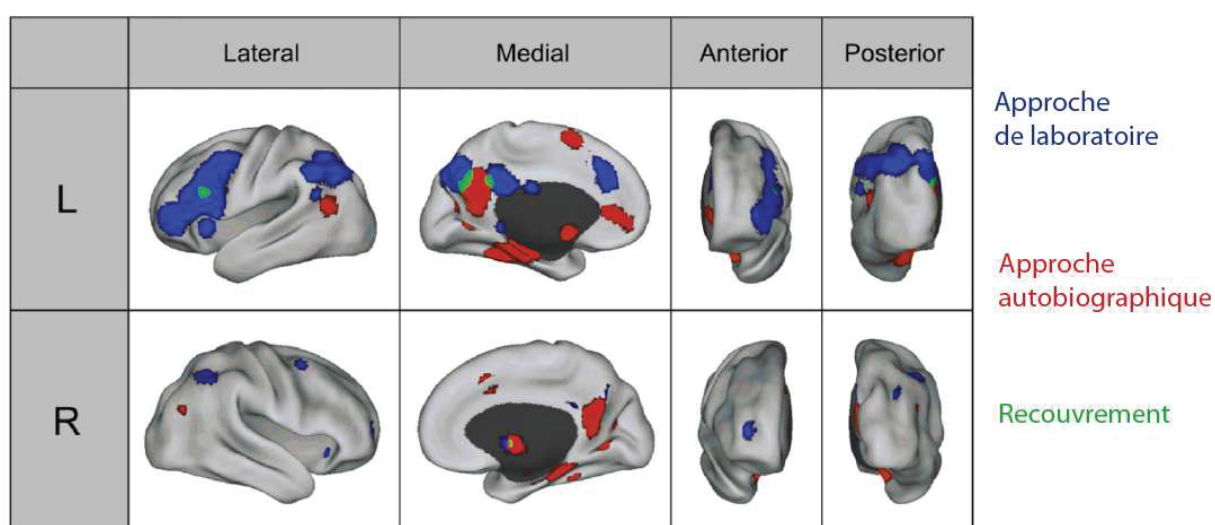


Figure 9. Similarités et différences entre les réseaux des mémoires épisodique de laboratoire et autobiographique, (McDermott et al., 2009). Anterior, Antérieur ; L, Gauche ; Lateral, Latéral ; Medial, Médian ; Posterior, Postérieur ; R, Droite.

Conclusion

La mémoire joue un rôle clef dans la construction de notre identité et dans nos relations sociales. Sans mémoire, il est impossible de créer ou de conserver son identité, ses souvenirs, ou ses relations. Son importance dans notre vie quotidienne explique le grand intérêt de la part de la communauté scientifique pour son étude et sa compréhension. Bien que la multiplicité des formes de mémoire, leurs flexibilités et leurs distorsions possibles complexifient son décryptage, les études chez l'animal et chez l'Homme (participants sains et patients) nous éclairent sur son fonctionnement. La place historiquement centrale de l'HC, d'abord décrite comme l'unique structure de la mémoire, évolue avec le temps. Certains systèmes de mémoire sont maintenant connus pour être indépendants du LTM. L'intérêt pour d'autres structures du LTM, ainsi que pour des régions du néocortex, s'amplifie. Il est désormais établi que la mémoire à long terme repose sur un large réseau fonctionnel regroupant le LTM mais également des régions frontales, temporales, pariétales et occipitales, même si la contribution de ces sous-réseaux reste encore méconnue. Le rôle et l'implication de ces régions semblent différer selon le type de mémoire testé et, au sein même de la mémoire épisodique, le choix de l'approche utilisée semble avoir un profond impact sur les substrats neuronaux observés et les conclusions apportées.

LA PERCEPTION OLFACTIVE

1. Qu'est-ce qu'une odeur ?

L'*odeur* est le résultat de la stimulation du système olfactif par des substances volatiles, appelées *odorants*, émanant de notre environnement. Ces substances sont des molécules chimiques transportées par l'air jusqu'au système olfactif. La multitude d'odeurs naturelles qui constitue notre environnement est en grande majorité composée de dizaines d'odorants différents, de structures et de poids moléculaire variables. Dans ces mélanges, les molécules individuelles sont le plus souvent imperceptibles pour le système olfactif humain et sont perçues comme un tout ; la perception olfactive est dite holistique (Engen & Ross, 1973; Cain, 1984).

Les odorants sont portés par l'air, puis inhalés au rythme de notre respiration (Figure 10). Lors de l'inspiration, ils atteignent directement la cavité nasale en passant par les narines (*voie ortho-nasale*). Lors de l'expiration et de la mastication des aliments, les odorants remontent de la bouche vers la cavité nasale, en passant par le carrefour rhino-pharyngé (*voie rétro-nasale*). Les molécules sont détectées au niveau de l'épithélium olfactif qui tapisse la partie haute et postérieure de nos cavités nasales. De là, un message électrique est envoyé vers les aires olfactives centrales donnant lieu à la création d'un percept olfactif, l'odeur.

2. Le système olfactif

L'olfaction joue un rôle évolutif important dans la détection de substances potentiellement dangereuses (*e.g.* gaz, nourriture avariée) et dans les relations sociales telles que le choix du partenaire ou la détection de la peur ou du stress chez autrui (Stevenson, 2010).

2.1. L'organisation du système olfactif

Le système olfactif est organisé en plusieurs niveaux : l'épithélium olfactif qui tapisse la cavité nasale, le bulbe olfactif qui repose sur le plancher de la boîte crânienne et les cortex olfactifs (Figure 10).

2.1.1. L'épithélium olfactif et le codage de l'odeur

Chez l'Homme, l'épithélium olfactif est localisé dans la partie supérieure des cavités nasales et constitue l'entrée du système olfactif. Dans chaque narine, il recouvre une superficie d'environ 2.5 cm² et comprend 7 millions de neurones sensoriels, les neurorécepteurs (Moran et al., 1982).

Les neurorécepteurs olfactifs sont les seuls neurones en contact direct avec l'extérieur. Les agressions issues de l'environnement, telles que les substances chimiques toxiques ou la pollution, accélèrent leur dégénérescence. Cependant, ils possèdent la caractéristique d'être renouvelés périodiquement (tous les 30 ou 40 jours), ce qui assure la fonctionnalité du système olfactif tout au long de la vie de l'individu. Ce phénomène est appelé *neurogenèse* (Graziadei & Monti Graziadei, 1983). Les extrémités ciliées des neurorécepteurs, localisées

dans le mucus, sont tapissées de récepteurs transmembranaires sur lesquels se fixent les molécules odorantes (Figure 11A). Ce processus entraîne la dépolarisation des neurones sensoriels et la genèse d'un potentiel d'action, transmis au bulbe olfactif via les nerfs olfactifs.

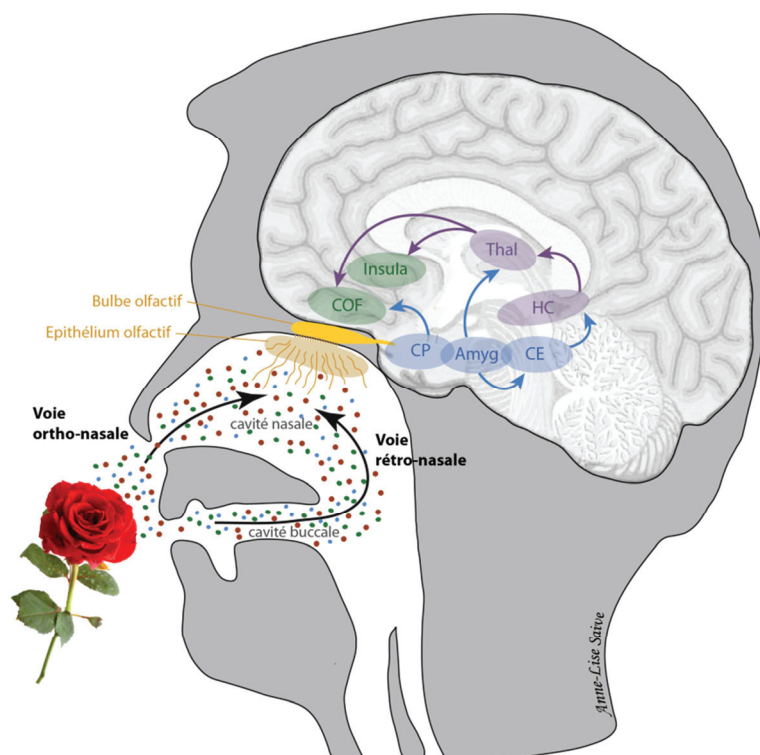


Figure 10. Organisation du système olfactif, représentée en vue sagittale. Le cortex olfactif primaire est représenté en bleu et les cortex olfactifs secondaires sont représentés en violet et vert. Amyg, amygdale ; COF, cortex orbitofrontal, CP, cortex piriforme ; Ento, cortex entorhinal ; Hipp, hippocampe ; Thal, thalamus (Figure adaptée de Royet et al., 2013).

Le génome de la souris comporte 30000 gènes, dont plus de 1000 sont uniquement réservés au système olfactif, soit environ 3% du génome. Chez l'homme, on dénombre plus de 20000 gènes dont près de 900 codent pour les neurorécepteurs olfactifs (5%) (Buck & Axel, 1991; Glusman et al., 2001). Bien que seul le tiers d'entre eux soit fonctionnel, l'Homme est capable de percevoir plusieurs centaines de milliers d'odeurs (Mori et al., 2006; Bushdid et al., 2014). Ces performances sont possibles d'une part, du fait de la forte variabilité génétique des récepteurs olfactifs (Gilad & Lancet, 2003; Keller et al., 2007). D'autre part, bien qu'un neurone sensoriel n'exprime le plus souvent qu'un type de récepteur transmembranaire, ces capacités sont permises par un codage combinatoire entre les récepteurs et les odorants (Figure 11B). En effet, un même récepteur peut être "reconnu" par plusieurs molécules odorantes, et un même odorant peut activer différents récepteurs (Buck & Axel, 1991; Duchamp-Viret et al., 1999; Malnic et al., 1999). Le jeu des récepteurs olfactifs peut différer d'un individu à l'autre et conduire à une perception différente des odeurs, voire à l'absence de sensation pour une odeur donnée. Dans ce cas, il est question d'**anosmie spécifique**. Par exemple, les anosmies spécifiques pour les odeurs de musc (*e.g.*, galaxolide), d'urine (androsténone), de sueur (acide isovalérique), de menthe (l-carvone) ont été mises en évidence (Amoore, 1970; Wysocki & Beauchamp, 1984).

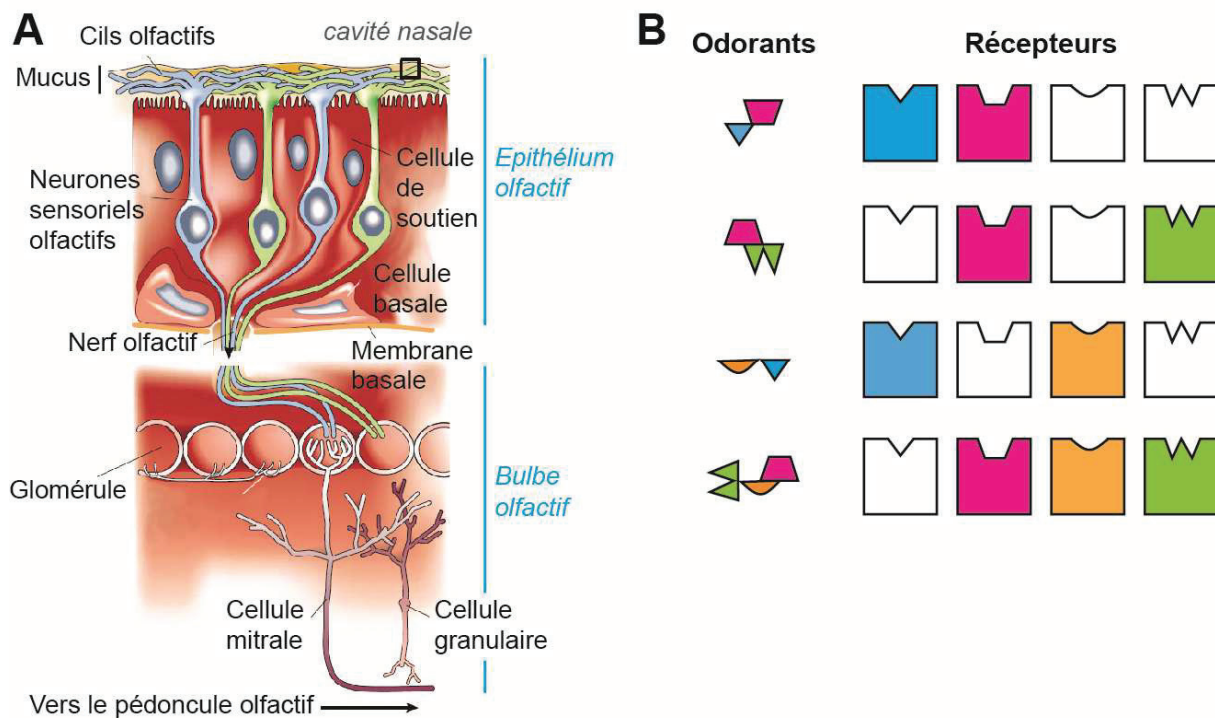


Figure 11. Mécanismes de transmission du message odorant au bulbe olfactif. A) Schématisation des premières étapes de la perception d'une odeur : de la liaison des molécules odorantes sur les récepteurs à l'intégration de l'odeur au niveau du bulbe olfactif (adaptée de Firestein, 2001). B) Représentation du codage combinatoire odorants/récepteurs illustrant l'activation de plusieurs récepteurs par un même odorant, ainsi que l'activation d'un même récepteur par plusieurs molécules odorantes (Malnic et al., 1999).

2.1.2. Le bulbe olfactif

Les axones des neurones sensoriels se joignent pour former le nerf olfactif ou premier nerf crânien. Ensemble, ils traversent la lame criblée de l'ethmoïde et se projettent sur le bulbe olfactif ipsilatéral. Le bulbe olfactif est une structure paire de forme cylindrique et aplatie dorsalement, située sous les lobes frontaux, qui constitue le premier relais intracrânien du traitement de l'information olfactive. Au sein de chaque bulbe olfactif, les neurones sensoriels convergent au niveau des glomérules, de telle sorte qu'un neurorécepteur n'innervé qu'un seul glomérule et qu'un glomérule ne soit innervé que par des neurones exprimant le même type de récepteur olfactif (Firestein, 2001) (Figure 11A). Ainsi, chaque odeur active un ensemble de glomérules constituant sa carte d'activation spatio-temporelle. Cette carte est spécifique de la nature de l'odeur, mais également de son intensité : plus la concentration de l'odeur est élevée, plus le nombre de neurones sensoriels et de glomérules activés est élevé (Rubin & Katz, 1999). Au sein du bulbe olfactif, le message nerveux est transmis aux cellules mitrales et aux cellules à panache tout en étant modulé par les interneurones : les cellules périglomérulaires et à axones courts situées au niveau des glomérules, et les cellules granulaires localisées au niveau des cellules mitrales. Le message nerveux est ensuite acheminé vers les cortex olfactifs primaire (via le tractus olfactif latéral ou pédoncule olfactif) et secondaire qui constituent chacun un niveau supérieur d'intégration de l'information olfactive. Le rôle du bulbe olfactif dans le traitement de l'information olfactive a principalement été étudié chez l'animal. Chez l'Homme, les différentes méthodes d'imagerie

fonctionnelle, telles que la Tomographie par Emissions de Positrons (TEP), l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), ou encore l'Electroencéphalographie (EEG), ne permettent pas d'étudier la fonction de ce relais de l'information olfactive, trop petit et difficile d'accès. Des images structurales du bulbe olfactif ont toutefois été récemment analysées, en IRM. Son volume serait proportionnel aux performances olfactives humaines (Abolmaali et al., 2002; Buschhüter et al., 2008).

2.1.3. Les cortex olfactifs

Le cortex olfactif primaire correspond à l'ensemble des régions cérébrales recevant des entrées directes du bulbe olfactif (Figure 12). L'absence de relais thalamique entre le bulbe olfactif et les aires olfactives primaires rend possible cet accès direct des informations en provenance du bulbe olfactif. Le cortex olfactif primaire est constitué principalement du noyau olfactif antérieur, du cortex piriforme (CP), du tubercule olfactif, du cortex périamygdalien et du CE latéral (Price, 1973; de Olmos et al., 1978). A l'exception du tubercule olfactif, toutes ces aires envoient en retour un signal centrifuge au bulbe olfactif. Ces régions se projettent ensuite sur l'hippocampe, le thalamus, et les cortex olfactifs secondaires, constitués du cortex orbitofrontal (COF) et du cortex insulaire (Price & Slotnick, 1983)(Plailly et al., 2008). Il est à noter que le cortex piriforme se projette également directement sur le COF et le cortex insulaire, sans transiter par le thalamus.

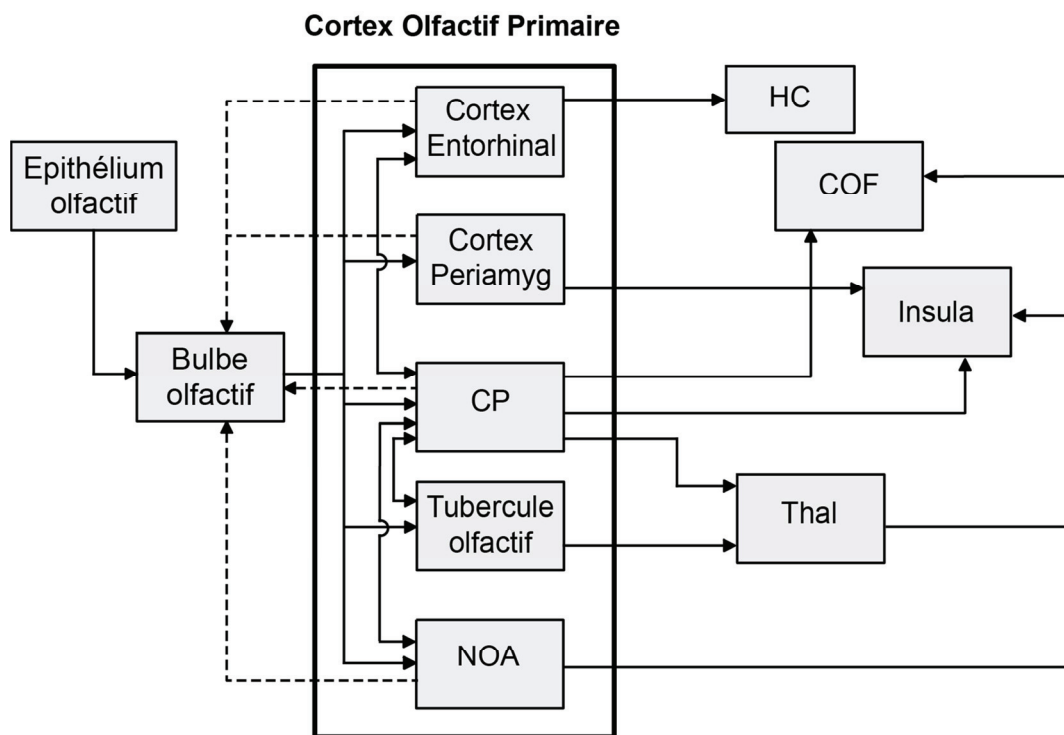


Figure 12. Schéma des principales structures et connexions anatomiques du système olfactif, depuis l'épithélium olfactif jusqu'aux cortex olfactifs secondaires. Les flèches en traits pleins représentent les connexions entre les aires du système olfactif. Les flèches en pointillés représentent les connexions centrifuges vers le bulbe olfactif. CP, cortex piriforme ; HC, Hippocampe ; NOA, Noyau Olfactif Antérieur ; Cortex Periamyg, Cortex Periamygdaalien, Thal, Thalamus.

De la même manière que pour le bulbe olfactif, nos connaissances sur l'anatomie et les connexions existantes entre ces régions proviennent principalement d'études chez l'animal.

De nombreux travaux de référence en anatomie, histologie et électrophysiologie sont décrits dans la littérature chez le singe (Tanabe et al., 1974; Takagi, 1986; Carmichael et al., 1994; Carmichael & Price, 1994). Chez l'Homme, les structures olfactives couramment retrouvées dans les études d'imagerie regroupent le CP, l'amygdale, l'HC, le COF et le cortex insulaire (Savic, 2002; Royet & Plailly, 2004; Gottfried & Zald, 2005; Zelano & Sobel, 2005; Gottfried, 2006; Seubert et al., 2013) (Figure 10).

2.2. Les particularités du système olfactif

Plusieurs contraintes, spécifiques à l'olfaction, expliquent le nombre moins important d'études et les connaissances moins poussées en comparaison à la vision ou à l'audition ; alors que le système olfactif possède des qualités et des spécificités uniques.

2.2.1. Une stimulation lente et discontinue

L'Homme accorde moins d'attention à son sens olfactif qu'à ses sens visuel et auditif. Notre incapacité à localiser précisément la source olfactive, contrairement à la vision et à l'audition, pourrait expliquer l'attention sélective moins grande suscitée par les odeurs (Sela & Sobel, 2010). De plus, la stimulation olfactive est discontinue car dépendante du rythme de nos inspirations (Mainland & Sobel, 2006). La respiration, ou sniff, engendre l'alternance de phases de stimulation et de « cécité » et ainsi module la perception olfactive. Elle constitue la première étape du processus olfactif. La respiration ne constitue pas uniquement un moyen de transport des molécules odorantes. Elle fait partie intégrante de la perception olfactive, comme le mouvement des yeux est essentiel à la perception visuelle. A elle seule, la respiration peut générer l'activation des régions cérébrales olfactives en l'absence de stimulation odorante (Bensafi et al., 2003). Les neurones sensoriels olfactifs sont parmi les plus petits et leurs axones, non myélinisés, ralentissent la transduction synaptique. C'est en partie pour cette raison que la détection olfactive est lente, autour de 400 ms (Lorig, 1989; Kobal & Hummel, 1991; Murphy et al., 1994) contre 45 ms pour la détection visuelle (Robinson, 1968). Le temps de transfert des molécules odorantes à travers le mucus, jusqu'aux neurorécepteurs, explique également la lenteur de la perception olfactive. Une fois perçue, la sensation de l'odeur persiste cependant plus longtemps que les autres perceptions sensorielles, et ce malgré **le phénomène d'adaptation olfactif** (Herz & Engen, 1996). L'adaptation sensorielle représente la réduction de la sensibilité, suite à une stimulation (Köster & de Wijk, 1991). Elle est observée dans toutes les modalités sensorielles, mais est particulièrement importante dans le cas des odeurs. Par exemple, quand on pénètre dans une pièce, on est capable de percevoir une odeur de lys, qu'il nous sera impossible, après quelques dizaines de secondes, de continuer à percevoir. L'adaptation est expliquée par une fatigue des récepteurs olfactifs. Elle doit être distinguée du phénomène d'habituation qui lui résulte d'un processus central. Le phénomène d'adaptation olfactive est important à prendre en compte, puisqu'il ne permet pas de stimuler les participants de façon contigüe (2-3 s), comme on peut le faire pour des stimuli visuels ou auditifs. En olfaction, il est nécessaire d'attendre plusieurs secondes entre chaque stimulation.

2.2.2. Une maîtrise complexe des stimulations

Les odeurs sont des stimuli difficiles à manipuler. Leur utilisation implique de concevoir des appareils de stimulation précis et contrôlés (*i.e.*, olfactomètre), ce qui nécessite un savoir-faire technique complexe. La validation de ces appareils est compliquée car les odeurs ne sont pas caractérisables ou quantifiables comme le sont les stimuli sonores (intensité, hauteurs tonale et spectrale, timbre, rythme) ou visuels (intensité, longueur d'onde). Seule la concentration des molécules odorantes peut être quantifiée.

2.2.3. Une perception olfactive très variable

Notre environnement renferme une multitude de molécules chimiques odorantes volatiles, simples ou composées. De nouvelles molécules odorantes sont également façonnables à l'infini en laboratoire. Comme il est souligné plus haut, tous les individus possèdent un répertoire de récepteurs olfactifs unique, qui se régénère tout au long de la vie et qui donne lieu à une perception tout à fait personnelle des odorants (Keller et al., 2007; Ferdenzi et al., 2013). Weiss et al. (2012) indiquent toutefois qu'un mélange d'une trentaine de molécules odorantes constituerait un « blanc olfactif », perçu de manière assez similaire par l'ensemble de la population.

2.2.4. En interaction avec le système trigéminal

Le système olfactif dit « principal » et décrit plus haut (Section 2, p. 43) n'est pas le seul système sensoriel à percevoir et analyser les odorants. Il existe également les systèmes gustatifs et trigéminal. Le système gustatif permet de percevoir les sensations salée, sucrée, amère et acide (Pritchard, 1991), auxquelles s'ajoute la sensation de l'umami, décrite comme un goût plaisant de bouillon ou de viande (Ikeda, 2002). Le système trigéminal participe de manière complémentaire à la perception olfactive centrale et renseigne sur les caractéristiques piquantes (poivre, moutarde, citron, ...), irritantes ou toxiques (ammoniac, acétone, ...) des molécules odorantes (Proctor & Andersen, 1982). Il est aussi à l'origine des sensations de froid ou de chaud, telles que la fraîcheur de la menthe ou la chaleur du piment. Le système trigéminal contribue à protéger l'individu contre les agressions du milieu extérieur. Il contribue aux réflexes de défense de l'organisme, comme l'éternuement et le vomissement qui protègent l'organisme face à certaines substances chimiques. Ces sensations sont produites par les fibres chimiosensibles de la branche ophtalmique du nerf trijumeau (V° nerf crânien) localisées dans la muqueuse nasale et par les fibres des branches maxillaires et linguales pour la cavité buccale (Tucker, 1971; Doty et al., 1978).

2.2.5. Sa proximité avec le système limbique

Anatomiquement, le système olfactif se distingue des autres systèmes sensoriels par la double particularité suivante. Premièrement, toutes les aires de projection olfactive sont très proches de l'entrée olfactive représentée par l'épithélium olfactif. En effet, seuls deux ou trois synapses séparent les neurorécepteurs des aires olfactives primaires (Figure 10 & 12). Deuxièmement, le cortex olfactif primaire regroupe l'amygdale et le CE latéral. L'amygdale constitue la porte d'entrée des émotions essentielle dans la perception et la mémoire émotionnelle humaine (Aggleton & Mishkin, 1986; Cahill et al., 1995; Dolan, 2002). Le CE latéral est étroitement lié à l'HC est représente une structure clef dans l'encodage et le rappel

de nombreuses formes de mémoire déclarative (Eichenbaum, 2001). Dans les autres modalités sensorielles, le système limbique n'est atteint qu'après de multiples relais corticaux dans des régions associatives de haut niveau (Turner et al., 1980) et après passage par le thalamus, siège de l'intégration sensorielle. Ces spécificités, propres au système olfactif, peuvent contribuer au lien très fort qui existe entre olfaction, émotion et mémoire.

3. Les capacités olfactives : effet de l'entraînement ou de l'expérience

En olfaction, différents tests sont conçus pour permettre d'évaluer les capacités olfactives : des tâches perceptives de détection, de discrimination et de jugements des odeurs, ainsi que des tâches de mémoire et d'identification. Ces capacités olfactives s'améliorent avec l'apprentissage. Cet apprentissage dernier touche les populations naïves, dont les performances s'améliorent suite à un entraînement de courte durée dans un cadre expérimental. Il concerne également les experts des odeurs, tels que les parfumeurs (ou « Nez »), les aromaticiens et les sommeliers, qui témoignent de performances olfactives accrues du fait de leur entraînement intensif sur le long terme. La plupart des études dédiées à l'évaluation des performances olfactives concernent les experts du vin, seules trois études comportementales concernent les parfumeurs (Livermore et Laing, 1996; Gilbert et al., 1998; Zarzo et Stanton, 2009).

Nous avons publié récemment une revue de la littérature sur l'influence de l'apprentissage et de l'expérience sur les capacités olfactives dans le journal « Frontiers in Psychology » (Royet et al., 2013b) (Voir Annexe1). Ce travail est la conséquence de deux études d'imagerie cérébrale qui ont été menées chez les parfumeurs par Jane Plailly et Jean-Pierre Royet, en collaboration avec Chantal Delon-Martin, de l'Institut des Neursociences de Grenoble. Les principales informations concernant cette revue de littérature sont reprises ci-dessous

3.1. Les capacités de détection

Le seuil de détection est établi en déterminant la concentration minimale de produit odorant qui permet de percevoir une odeur, appelée **concentration-seuil**. Le paradigme le plus courant consiste à présenter un jeu d'odorants de mêmes qualités (e.g., fruitée, boisée, musquée), mais à des concentrations différentes et croissantes (Doty, 1991a, 1991b). Les seuils de détection sont très variables selon les odeurs. Par exemple, Amoore et Hautala montrent que les concentrations-seuils peuvent varier de 10^{-9} pour le 2-Methoxy-3-isobutylpyrazine à 10^5 pour l'éthane, soit un rapport de 10^{14} (Amoore & Hautala, 1983). Les concentrations-seuils restent également très variables d'un individu à l'autre. Amoore montre que les seuils de détection de la molécule d'isobutyrate d'isobutyle varient de 1 à 1000 entre les individus les moins sensibles et les plus sensibles (1970).

La présentation répétée d'une odeur (à une concentration perceptible) diminue le seuil de détection et améliore la sensibilité spécifique de l'individu à cette odeur, on parle d'**apprentissage perceptif** (Engen, 1960; Doty et al., 1981; Rabin & Cain, 1986; Dalton et al., 2002). Il est montré que des experts du vin et des participants naïfs, entraînés à détecter l'odeur du vin, présentent des sensibilités olfactives équivalentes (Bende & Nordin, 1997;

Parr, 2002; Brand & Brisson, 2012). L'apprentissage perceptif améliore les performances de détection des odeurs mais un apprentissage long et intensif ne semble pas nécessaire. Bende et Nordin (1997) expliquent ce résultat par le fait que l'expertise des sommeliers ne porte pas sur la détection, mais plutôt sur la discrimination et la reconnaissance des odeurs au sein du vin.

3.2. Les tâches de jugements olfactifs

L'évaluation des odeurs repose sur la caractérisation de plusieurs de ses dimensions : son intensité, décrivant la force ou la puissance de l'odeur (imperceptible à extrêmement forte), sa familiarité reflétant l'expérience ou l'habitude qu'on a de l'odeur (totalement non familier à extrêmement familier) et enfin l'hédonicité représentant la valence de l'odeur (extrêmement désagréable à extrêmement agréable, en passant par le neutre) (Royet et al., 1999; Koenig et al., 2000). Ces dimensions perceptives dépendent les unes des autres. Par exemple, plus les odeurs sont intenses, plus elles sont jugées comme étant familières et plus elles sont familières, plus elles sont perçues comme agréables (Distel et al., 1999). La relation entre hédonicité et familiarité n'est linéaire qu'en ce qui concerne les odeurs agréables (Delplanque et al., 2008).

L'étude de l'influence de l'apprentissage sur la perception des odeurs met en évidence que l'exposition répétée à des odeurs agréables et désagréables réduit, avec le temps, la sensation plaisante et déplaisante qui leur était associée (Cain et Johnson, 1978) et augmente la familiarité des participants aux odeurs (Jehl et al., 1995). L'effet de l'apprentissage sur les jugements d'intensité est, quant à lui, étudié grâce à la tâche de détection, décrite ci-dessus.

3.3. Les capacités de discrimination

La tâche de discrimination consiste à mesurer la capacité d'un individu à différencier des odeurs présentées par paire et à juger si elles sont identiques ou différentes (Rabin, 1988; Doty, 1991a, 1991b). La tâche de discrimination peut porter sur des odeurs de structures moléculaires différentes ou sur la même odeur présentée à deux intensités différentes.

L'Homme est extrêmement performant pour réaliser cette tâche (Zelano & Sobel, 2005). Il est capable, par exemple, de discriminer des odorants ne différant que par un seul atome de carbone (Laska & Freyer, 1997) ou par un groupe fonctionnel (Laska et al., 2000). Cependant, une étude récente, fondée également sur des estimations théoriques, montre que nous pouvons discriminer au moins un trillion (10^{18}) de stimuli olfactifs, et que certaines personnes pourraient même en discriminer 10^{28} (Bushdid et al., 2014). De telles capacités laissent peu de place pour observer une amélioration des performances. Cependant, la présentation répétée des odeurs accroît encore les performances de discrimination des participants (Jehl et al., 1995). Quelques études révèlent aussi que les experts du vin ou de la bière ont de meilleures capacités de discrimination que des novices (Bende & Nordin, 1997; Parr, 2002). L'amélioration de leurs capacités de discrimination ne serait pas limitée aux odeurs qu'ils utilisent fréquemment, mais également aux nouvelles odeurs, révélant un apprentissage perceptif généralisé (Bende & Nordin, 1997). Il est récemment montré que l'amélioration des performances de discrimination d'odeurs suite à un apprentissage est accompagnée d'une modification du codage de ces odeurs dans le cortex piriforme et le cortex orbitofrontal (Li et

al., 2006, 2008) (Figure 13). La tâche de discrimination peut également consister à discerner un nombre maximum de constituants dans un mélange. A l'inverse, l'Homme, qu'il soit expert ou non, est peu performant dans ce genre de tâche (Laing & Francis, 1989; Livermore & Laing, 1996).

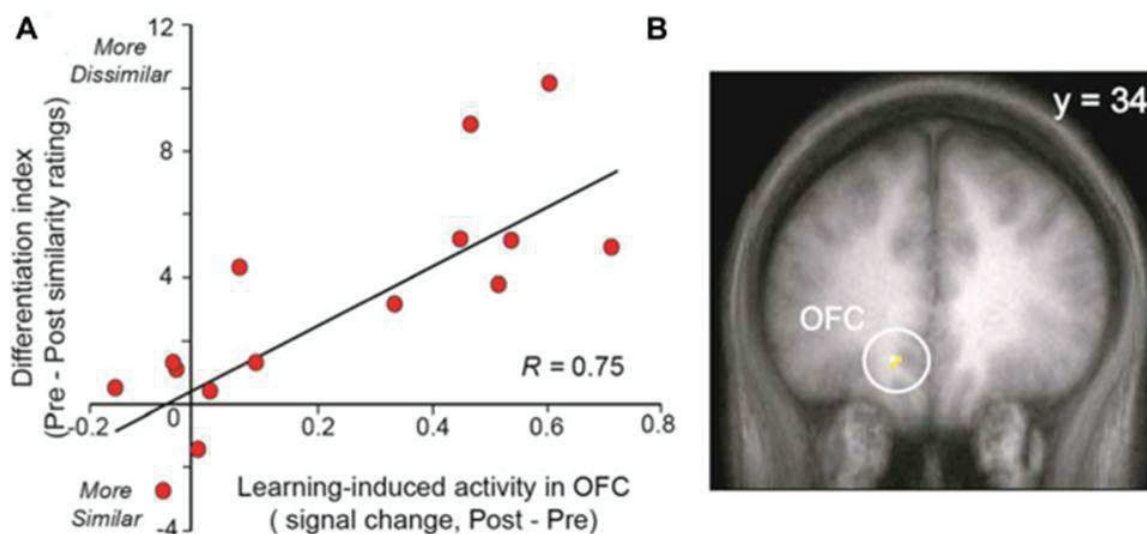


Figure 13. Influence de l'apprentissage perceptif olfactif sur l'activité cérébrale du cortex orbitofrontal dans une tâche de discrimination. A) Corrélation positive significative entre la force de l'apprentissage correspondant à l'amélioration des performances de discrimination olfactive (après – avant apprentissage) et la variation du niveau d'activité du COF (après – avant apprentissage). B) Région du COF présentant cette corrélation, superposée à un coupe cérébrale coronale d'un cerveau normalisé (Li et al., 2006).

3.4. La mémoire des odeurs

Les premières études portant sur les performances de mémoire de reconnaissance des odeurs datent des années 1970. A cette époque, Trygg Engen et Bruce M. Ross (1973) démontrent que la mémoire des odeurs est très robuste et durable. Bien que les odeurs sont moins bien reconnues dans l'instant que les images, le souvenir d'odeurs apprises au laboratoire résiste mieux au temps que le souvenir d'images (Figure 14A) (Engen, 1987). Les odeurs, contrairement aux mots, sont représentées en mémoire comme des événements distincts et unitaires, très peu redondants, ce qui limiterait les interférences rétroactives (*i.e.*, le fait que l'acquisition d'une nouvelle information perturbe la mémorisation d'une information plus ancienne en raison de leur similitude) et ainsi leur oubli (Lawless, 1978; Engen, 1987). Toutefois, des études ultérieures montrent que la mémoire de reconnaissance olfactive n'est pas insensible à l'oubli (e.g., Murphy et al., 1991; Larsson, 1997; Olsson et al., 2009) et dépend énormément des caractéristiques du jeu d'odeurs (Herz & Engen, 1996). De manière générale, plus une odeur est distinguable des autres, que ce soit en termes de qualité (Engen & Ross, 1973; Schab, 1991; Jehl et al., 1994), de valence émotionnelle (Larsson et al., 2009), ou de quantité d'informations sémantiques que l'on peut lui associer (Lesschaeve & Issanchou, 1996; Jehl et al., 1997; Bhalla et al., 2000; Frank et al., 2011), mieux elle est reconnue (Figure 14B).

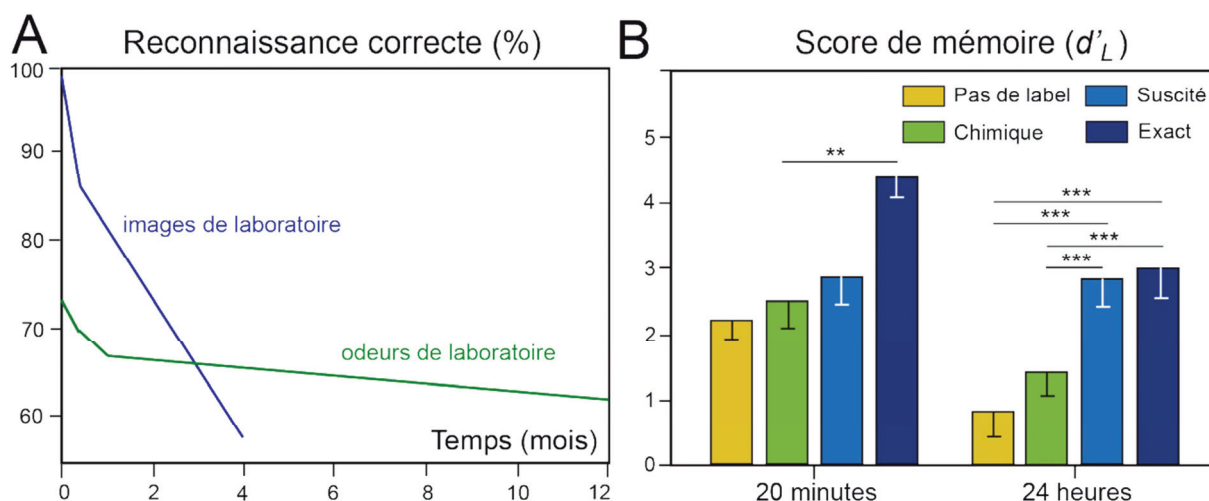


Figure 14. La persistance de la mémoire de reconnaissance d'odeurs. *A) Les performances de reconnaissance d'odeurs et d'images apprises en laboratoire au cours du temps (Engen, 1987). B) L'influence des connaissances sémantiques sur les performances de reconnaissance des odeurs. Score de reconnaissance (d'_L) des odeurs associées à un label chimique, un label trouvé par le participant, le label correct ou aucun label (Jehl et al., 1997). **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$. (Saive et al., 2014a).*

Peu d'études montrent l'impact de l'entraînement sur la mémoire des odeurs. Une étude démontre que la familiarisation, par présentation répétée des odeurs, améliore les performances (Jehl et al., 1995). Récemment, une autre étude révèle que des experts du vin peuvent améliorer leur mémoire de reconnaissance à court terme (4 min) du vin par apprentissage perceptif passif (Hughson et Boakes, 2009).

3.5. L'identification des odeurs

L'olfaction est la modalité sensorielle la plus difficile à verbaliser. Le fait qu'il n'existe pas de vocabulaire spécifique pour décrire les odeurs et que nous les identifions en référence à nos expériences personnelles peut expliquer cette difficulté (Richardson & Zucco, 1989). Nous sommes par conséquent peu performants pour identifier et nommer les odeurs (Engen, 1960, 1987; Sumner, 1962; Cain, 1979). La majorité des études converge pour montrer que l'apprentissage, chez le sujet non-expert, améliore les performances d'identification (Cain & Krause, 1979; Cain, 1982).

Les experts des odeurs, tels que les parfumeurs ou les chimistes créateurs de saveurs, apprennent non seulement à identifier mais également à décrire leurs expériences olfactives (Cain, 1979). Des terminologies spécifiques sont alors utilisées pour décrire et classer les parfums (Zarzo & Stanton, 2009). Ces experts caractérisent et décrivent mieux les odeurs que les non-experts (Clapperton & Piggott, 1979; Lawless, 1984). Conformément à ces données, il est également observé que les parfumeurs ou les professionnels du vin utilisent moins de critères de qualité hédonique que les non-experts, tout en étant capables de discerner des qualités perceptives non accessibles aux individus non entraînés (Ballester et al., 2008; Sezille et al., 2014).

3.6. L'imagerie mentale olfactive

Si la représentation mentale de scènes visuelles ou de scènes auditives (*e.g.*, un morceau de musique) est une capacité couramment utilisée dans la vie de tous les jours, il n'en va pas de même pour les scènes olfactives. L'imagerie olfactive représente la capacité à imaginer des odeurs et à se les représenter mentalement en l'absence d'odorant. Il existe une controverse au sein de la communauté scientifique sur le fait que les participants naïfs soient capables ou non d'imagerie mentale olfactive.

Plusieurs études d'imagerie cérébrale mettent en évidence l'activation du cortex olfactif primaire chez participants naïfs pendant une tâche d'imagerie mentale olfactive (Bensafi et al., 2003, 2005; Djordjevic et al., 2005; Arshamian et al., 2008; Arshamian & Larsson, 2014). Cette activation prouverait la faculté d'imagerie mentale olfactive chez des participants non entraînés. D'autres auteurs émettent des doutes car des processus de flairage, d'attention olfactive, d'attente de l'odeur, et les interactions cross-modales sont aussi à même d'activer le cortex olfactif primaire (Royet et al., 2013a). Selon ces auteurs, l'étude de l'imagerie mentale olfactive ne peut être mise en évidence uniquement chez des experts des odeurs, tels que les parfumeurs.

Contrairement aux participants non entraînés, les parfumeurs attestent être capables de sentir mentalement une odeur et de pouvoir ainsi générer les mêmes sensations que l'expérience olfactive réelle, évoquée par un stimulus odorant. Des études comportementales montrent que la vivacité des images olfactives est meilleure chez les Nez que chez les participants non entraînés, sans que les capacités d'imagerie mentale visuelle ne soient différentes entre les deux groupes (Gilbert et al., 1998; Arshamian et al., 2008). Récemment, il est montré en IRMf que l'activité du CP, mais aussi celle de l'hippocampe, dépend de l'expérience des parfumeurs professionnels. Plus le niveau d'expertise des parfumeurs est important, moins les régions olfactives et mnésiques sont recrutées quand ils imaginent mentalement des odeurs (Plailly et al., 2012) (Figure 15A). Ce résultat est expliqué par une plus grande efficacité synaptique des réseaux neuronaux impliqués. Avec l'expérience, l'effort fourni pour imaginer mentalement les odeurs est moins important et nécessite moins de recourir à des processus cognitifs de haut niveau pour retrouver l'information. Chez ces mêmes parfumeurs, il est observé, avec les années d'entraînement, une augmentation concomitante du volume de matière grise dans le CP et le gyrus orbital médian, alors que le volume de ces régions diminue chez les participants naïfs (Delon-Martin et al., 2013) (Figure 15B). L'apprentissage olfactif intensif semble donc être en mesure de compenser les effets délétères liés à l'âge, et même de les inverser.

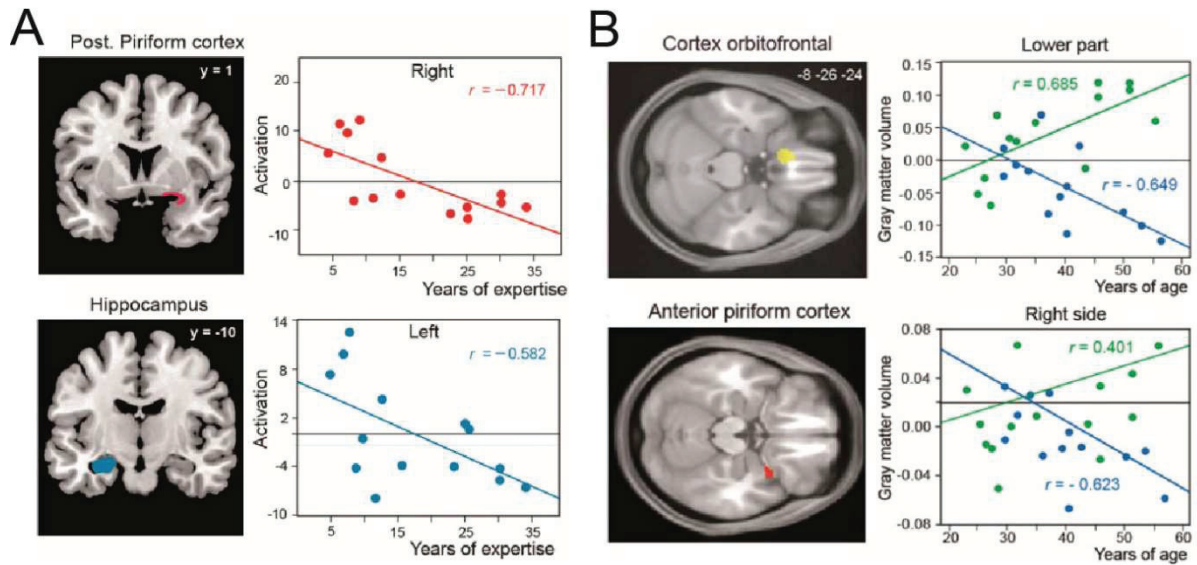


Figure 15. Réorganisations fonctionnelle et structurale du cerveau des parfumeurs. A) Corrélations négatives significatives entre le niveau d'activation dans le CP postérieur et l'HC et les années d'expertise chez des parfumeurs (superposition sur des coupes cérébrales coronales) (Plailly et al., 2012). B) Corrélations significatives positives (chez les parfumeurs, en vert) et négatives (chez les participants naïfs, en bleu) du volume de matière grise dans les régions du COF et du CP antérieur avec l'âge (superposition sur des coupes cérébrales horizontales) (Delon-Martin et al., 2013).

Conclusion

Le système olfactif possède des spécificités qui le distinguent des autres systèmes sensoriels. Les neurorécepteurs olfactifs ont la particularité de se régénérer tout au long de la vie. Le codage combinatoire existant entre les odeurs et les récepteurs permet au système olfactif de percevoir une grande partie de l'infinité d'odeurs présentes dans notre environnement. Cette perception est individuelle, car chaque individu possède son propre répertoire de récepteurs et ainsi sa propre perception du monde odorant. D'un point de vue anatomique, les aires olfactives centrales appartiennent au système limbique, ce qui explique que les odeurs et les souvenirs qui leur sont associées soient souvent associés à la dimension émotionnelle. Ce lien étroit entre olfaction et mémoire est également révélé par l'amélioration des performances olfactives avec l'apprentissage. Cet entraînement améliore les performances olfactives et modifie à la fois l'anatomie du système olfactif et son fonctionnement. L'olfaction et la mémoire sont très étroitement liées et laisse supposer des différences comportementales et fonctionnelles propres à la mémoire olfactive.

LES BASES NEURONALES DE LA MEMOIRE OLFACTIVE

Différents aspects de la mémoire des odeurs peuvent être étudiés : la mémoire de l'odeur et la mémoire évoquée par les odeurs. La mémoire des odeurs peut être étudiée grâce à la *tâche de mémoire de reconnaissance* ou être explorée à long-terme au grâce à l'étude du *sentiment de familiarité* procuré par les odeurs déjà perçues dans le passé. Les odeurs peuvent être utilisées pour évoquer des souvenirs personnels dont le détail et la vivacité sont évaluées grâce à des tâches de *mémoire autobiographique* olfactive. Les souvenirs évoqués par les odeurs peuvent également être étudiés en laboratoire dans des tâches de *mémoire associative* et ainsi permettre d'examiner l'exactitude des informations rappelées ou la qualité du souvenir évoqué (émotion, quantité de détails *etc.*).

Ces différents aspects de la mémoire sont présentés dans une revue de littérature parue dans le journal *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (Saive et al., 2014). Cette revue fait état de données comportementales et d'imagerie cérébrale fonctionnelle, dont plusieurs issues d'études menées par Jane Plailly et Jean-Pierre Royet sont présentées ci-dessous.

1. La mémoire des odeurs au cours du temps

1.1. La mémoire de reconnaissance des odeurs

Les tâches de mémoire de reconnaissance sont souvent utilisées en laboratoire pour étudier la mémoire olfactive à court terme. Lors de l'encodage, un groupe d'odeurs cibles est présenté aux participants qui doivent, lors du rappel, les reconnaître parmi de nouvelles odeurs distrayantes. Les premières études de neuroimagerie, portant sur les processus cérébraux de la mémoire de reconnaissance olfactive, révèlent l'implication des structures olfactives, mais démontrent également l'importance, encore peu étudiée, des cortex pariétaux, temporaux et préfrontaux (Dade et al., 1998; Savic et al., 2000).

Une étude récente présente la particularité d'étudier les processus impliqués non seulement lors de la reconnaissance correcte des odeurs, mais également lors des réponses incorrectes (Royet et al., 2011). Quatre catégories de réponses sont distinguées selon la nature des odeurs présentées lors du rappel (cibles *vs* distrayantes) et de la réponse sélectionnée par le participant (Oui *vs*. Non). Les réponses Hit et Miss représentent respectivement la reconnaissance correcte et le rejet incorrect des odeurs cibles. Les réponses Rejet Correct (CR) ou Fausse Alerte (FA) représentent respectivement le rejet correct et la reconnaissance incorrecte des odeurs distrayantes. Les réponses recueillies selon cette procédure expérimentale peuvent être analysées par des méthodes statistiques issues de la théorie de détection du signal (Swets, 1964). Ces méthodes permettent de prendre en compte le critère de décision adopté par l'individu dans une situation de choix. Mise au point dès les années 1950 pour la détection d'un stimulus dans du bruit, ces méthodes sont appliquées depuis pour analyser les différentes réponses données par un individu dans une tâche de mémoire.

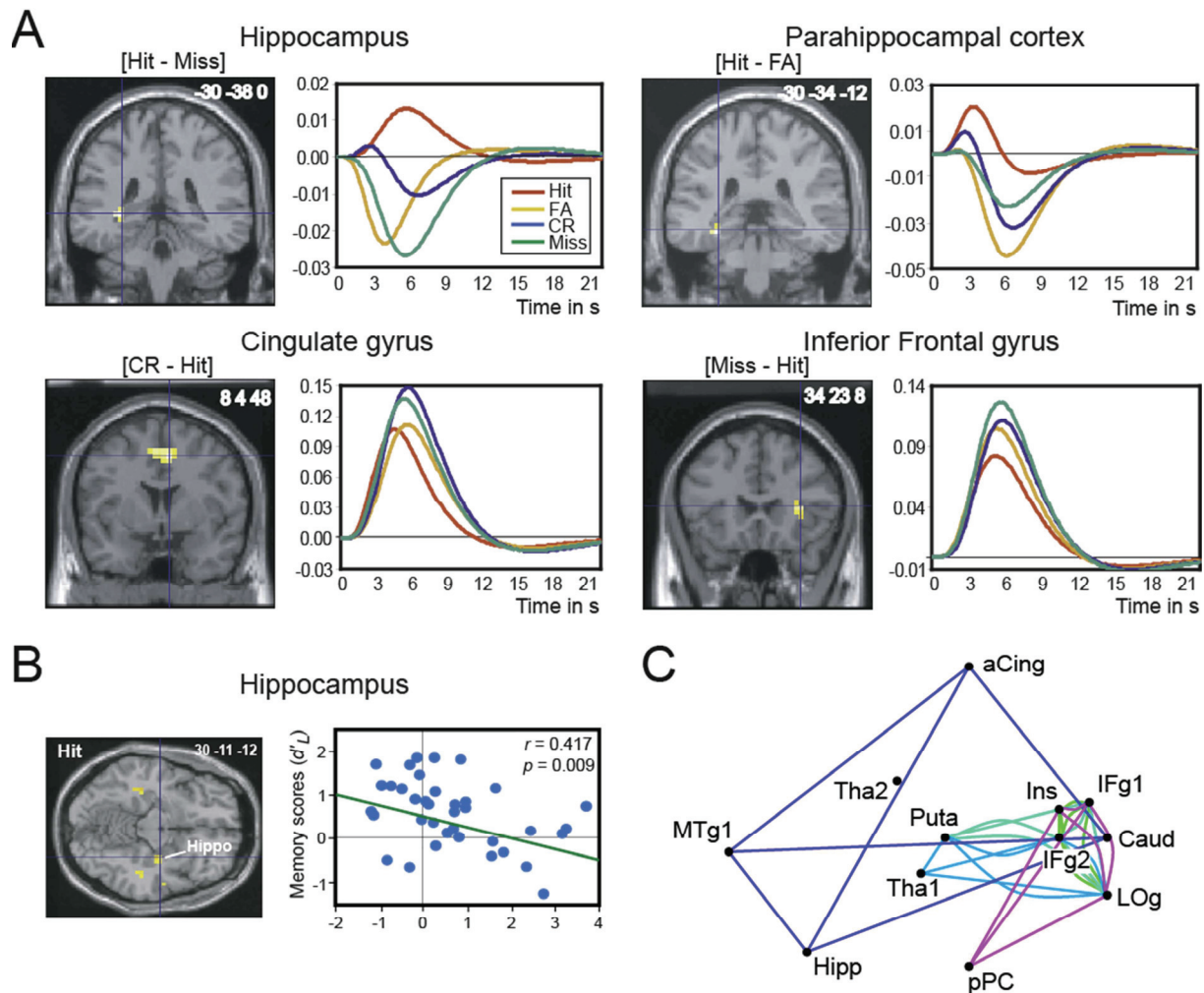


Figure 16. Les bases neuronales de la mémoire de reconnaissance olfactive. A) Régions cérébrales différemment impliquées dans la reconnaissance des odeurs selon la véracité de la réponse et la nature de l'odeur présentée (Hit, Miss, CR, FA) (Royet et al., 2011). B) Diminution du niveau d'activation de l'hippocampe antérieur droit en fonction du score de mémoire de reconnaissance (Royet et al., 2011). C) Groupes de régions étroitement interconnectées pendant la reconnaissance olfactive correcte Hit. aCing, cortex cingulaire antérieur ; Caud, noyaux caudés ; Hipp, hippocampe ; IFg, gyrus frontal inférieur ; Ins, insula ; LOg, gyrus orbital latéral ; MTg, gyrus temporal médian ; pPC, cortex piriform postérieur ; Puta, putamen ; Tha, thalamus (Meunier et al., 2014).

Dans leur étude, Royet et al. (2011) révèlent principalement l'implication de l'HC et du CPH postérieurs gauches dans la reconnaissance correcte des odeurs cibles (Hit) mais également dans le rejet correct (CR) des odeurs distractrices (Figure 16A). Ces structures sont reconnues pour être impliquées dans le rappel de souvenirs épisodiques non olfactifs, bien que rarement retrouvées dans les tâches de mémoire de laboratoire (McDermott et al., 2009; Aminoff et al., 2013; Poppenk et al., 2013). Il est observé également que l'activité de l'HC antérieur droit est corrélée négativement avec les scores de mémoire des participants (Figure 16B). Ces auteurs suggèrent que le niveau d'activation hippocampique n'est pas forcément le signe de la force d'une tâche de mémoire, mais peut au contraire refléter la difficulté à se rappeler les événements. Enfin, cette étude met également l'accent sur l'implication du gyrus cingulaire moyen et du gyrus frontal inférieur dans la distinction des odeurs cibles et distractrices (Figure 16A).

La méthode d'analyse des contrastes appliquée dans l'étude précédente permet de mettre en évidence les régions activées dans les différentes conditions expérimentales, mais ne met pas en évidence les interactions entre ces régions. Pour cela, il faut procéder à des analyses de connectivité fonctionnelle ou de connectivité effective. A cette fin, les données de neuroimagerie (Royet et al., 2011) ont été ré-analysées en appliquant une approche de *décomposition modulaire dérivée de la théorie des graphes* (Bullmore & Sporns, 2009). Cette technique permet de quantifier et de décrire, sous forme de graphes, les interactions (liens) entre les membres (nœuds) d'un réseau. Les nœuds les plus fortement liés, interagissant étroitement ensemble, sont regroupés pour former des modules. De tels réseaux sont présents dans des domaines de recherche aussi variés que les sciences sociales (*e.g.*, réseau routier, Facebook), la biologie (*e.g.*, réseaux génétiques) ou les sciences technologiques (le nuage de données du Web). En appliquant la théorie des graphes à ces données, nous montrons que quatre modules de quatre régions cérébrales (quadruplets) sous-tendent la reconnaissance olfactive correcte (Hit, Figure 16C) (Meunier et al., 2014). Parmi ces quadruplets, on retrouve trois modules constitués de structures couramment impliquées en olfaction, et un quatrième regroupant l'hippocampe, le gyrus cingulaire antérieur, le noyau caudé et le gyrus temporal moyen. Les interactions entre ces quatre régions semblent donc cruciales pour permettre la reconnaissance correcte d'odeurs anciennes.

1.2. Le sentiment de familiarité olfactif

La mémoire des odeurs à long terme peut être explorée en étudiant le sentiment de familiarité évoqué par une odeur déjà rencontrée par le passé (Royet et al., 1999, 2001; Savic & Berglund, 2004; Plailly et al., 2005, 2007). Le sentiment de familiarité évoqué par une odeur fait appel à la mémoire de reconnaissance à long terme (Plailly et al., 2007). Le participant reconnaît les caractéristiques perceptives et, éventuellement, conceptuelles ou sémantiques de l'odeur, sans réussir à identifier ou associer l'odeur à un souvenir particulier (Yonelinas, 2002).

Les premières études portant sur les bases neuronales du sentiment de familiarité évoqué par des odeurs sont effectuées dès la fin des années 1990. Le but est de différencier les aires activées lors de la tâche de jugement de familiarité, de celles impliquées dans d'autres tâches de jugement olfactif (Royet et al., 1999, 2001; Plailly et al., 2005). La consigne proposée lors de cette tâche s'énonce comme suit : « Est-ce que cette odeur vous semble familière ? ». Le sentiment de familiarité est associé à une plus grande implication des cortex olfactifs primaire et secondaire droit (CP et COF) comparé à la simple détection d'une odeur. Les cortex sensoriels olfactifs ne sont donc pas impliqués uniquement dans la perception des odeurs, mais sont également nécessaires à la mémoire des odeurs à long terme. D'autres régions impliquées dans la mémoire (HC, CPH), les émotions (amygdale), les processus sémantiques (gyrus frontal inférieur gauche) et l'imagerie mentale visuelle (gyrus fusiforme, cortex occipital) sont également mises en évidence, reflétant le large ensemble de processus cognitifs contribuant à la mémoire des odeurs personnelles à long terme. Contrairement à la mémoire de reconnaissance à court terme, le sentiment de familiarité évoqué par une odeur ne recrute pas le thalamus. L'absence de cette région, impliquée dans l'attention olfactive (Plailly et al.,

2008), semble confirmer la nature spontanée du sentiment de familiarité évoqué par les odeurs.

Dans les études citées précédemment, il n'est pas possible de différencier les processus neuronaux recrutés par les odeurs familières de ceux recrutés par les odeurs non familières. Deux études comparent les activations cérébrales impliquées par la perception d'odeurs familières vs non familières. Savic et Berglund (2004) mettent en évidence que les odeurs familières, recrutent plus le CPH et le gyrus frontal inférieur que les odeurs non familières du fait de leur identification ou de leur association à un souvenir (Figure 17A). Plus récemment, Plailly et al. (2007) comparent les réseaux neuronaux activés par les sentiments de familiarité générés par des odeurs et des extraits de musique, dans le but de tester la nature multimodale des processus engagés dans le sentiment de familiarité. Ils montrent, dans les deux cas, un large réseau latéralisé à gauche, comprenant les gyri frontaux supérieur, moyen et inférieur, le cortex cingulaire antérieur, le précuneus, le gyrus angulaire, et les gyri occipitaux supérieurs (Figure 17B). Ces travaux mettent en évidence qu'un réseau cortical commun et étendu sous-tend la mémoire à long terme des odeurs et des musiques familières.

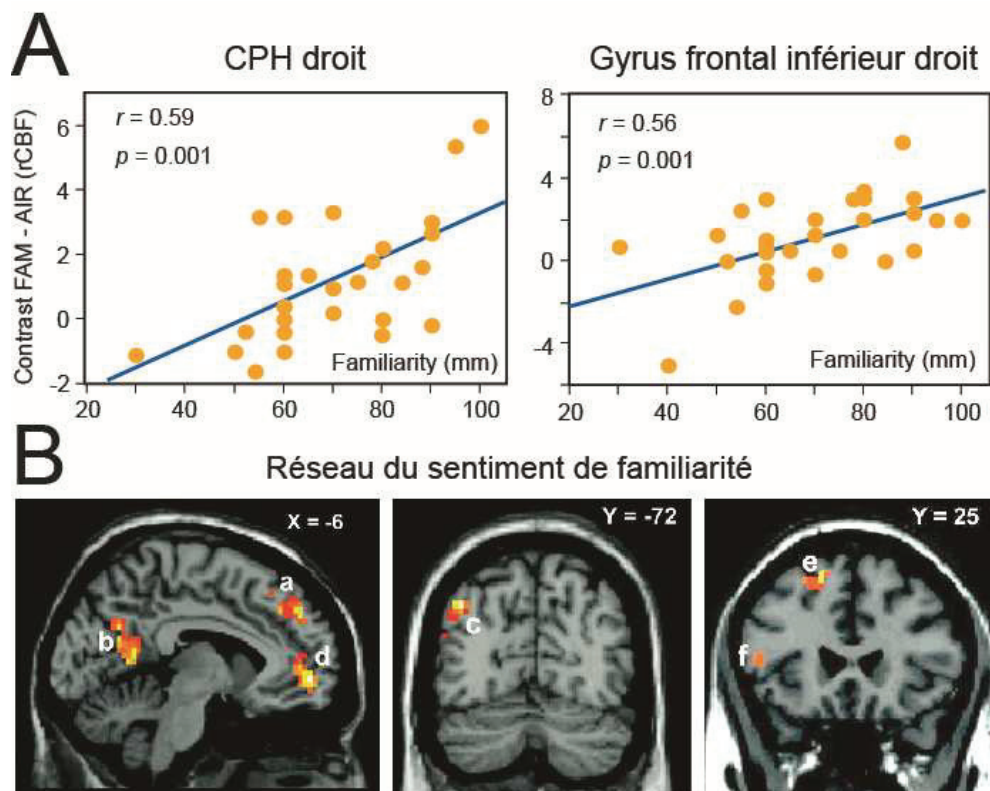


Figure 17. Les bases neuronales de la familiarité. A) Corrélations entre les jugements de familiarité (valeurs de familiarité moyenne de chaque participant pour deux groupes d'odeurs dites familières et non familières) et l'activation du CPH droit et du gyrus frontal inférieur gauche (différence de flux sanguin cérébral local (rCBF, regional cerebral blood flow) entre les conditions de familiarité et de ligne de base (FAM - AIR)). (Savic & Berglund, 2004). B) Le réseau neuronal commun du sentiment de familiarité évoqué par les odeurs et les musiques. a, gyrus frontal supérieur ; b, précuneus ; c, gyrus angulaire ; d, gyrus frontal supérieur à la limite du gyrus cingulaire postérieur ; e, gyrus frontal supérieur/moyen ; f, gyrus frontal inférieur (Plailly et al., 2007).

1.3. Conclusions

La persistance de la mémoire de reconnaissance des odeurs au cours du temps semble donc reposer sur un réseau neuronal étendu n'impliquant pas uniquement les régions olfactives (CP, COF) et mnésiques (HC, CPH). En effet, les études sur la mémoire de reconnaissance révèlent un large réseau fronto-pariéto-temporal et accentuent particulièrement l'importance du cortex cingulaire et du gyrus frontal inférieur gauche. De leur côté, les études sur le sentiment de familiarité à long terme confirment le rôle mnésique des régions olfactives et mettent en évidence un réseau similaire à celui de la mémoire de reconnaissance, impliquant le réseau sémantique. Ces travaux démontrent aussi la participation de régions impliquées dans des processus de recollection (gyrus angulaire) (Rugg & Vilberg, 2013) et d'imagerie mentale visuelle (gyrus occipital) (Gilbert et al., 1998), absents dans la mémoire de reconnaissance. Enfin, ces études questionnent le rôle des régions du LTM dans le sentiment de familiarité à long terme. Elles semblent indiquer qu'il implique à la fois l'HC et le CPH. La mémoire des odeurs semble donc résister au temps, mais qu'en est-il des souvenirs qui leur sont associés ?

2. Le pouvoir évocateur des odeurs

2.1. Les odeurs, des indices de rappel émotionnel

Dans son ouvrage « A la recherche du temps perdu » (Du côté de chez Swann), Marcel Proust (1913) décrit comment il s'est souvenu de manière saisissante d'événements de son enfance, grâce à l'odeur et au goût d'une madeleine trempée dans du thé. Ce texte est à l'origine de la dénomination du phénomène selon lequel les odeurs sont des indices de rappel de souvenirs autobiographiques lointains particulièrement puissants et évocateurs, ainsi appelé « le syndrome de Proust ». Des études comportementales montrent que les souvenirs autobiographiques évoqués par les odeurs sont plus détaillés et émotionnels que ceux des autres modalités sensorielles (Hinton & Henley, 1993; Chu & Downes, 2000, 2002; Herz & Schooler, 2002; Herz, 2004; Herz et al., 2004). De plus, ces souvenirs remontent plus loin dans le temps jusqu'à l'enfance (0-10 ans), tandis que ceux évoqués par les mots et les images ne remontent qu'à l'adolescence (11-20 ans) (Figure 18A) (Willander & Larsson, 2006; Larsson & Willander, 2009). Cette remémoration des souvenirs évoqués par les odeurs procure un sentiment de voyage dans le temps plus fort que celle des images ou des mots (Willander & Larsson, 2006; Larsson & Willander, 2009). Enfin, ces souvenirs sont moins fréquemment rappelés et racontés que ceux évoqués par des indices verbaux ou visuels (Rubin et al., 1984), ce qui participe sûrement au fait que les odeurs évoquent des souvenirs plus perceptifs et émotionnels que sémantiques et conceptuels (Herz & Cupchik, 1992; Goddard et al., 2005; Willander & Larsson, 2007).

Malgré le fort potentiel des odeurs à rappeler des souvenirs autobiographiques vives, émotionnels et détaillés, les bases neuronales de cette mémoire ne sont explorées que dans deux études (Herz et al., 2004; Arshamian et al., 2013). Ces études visent à comparer l'impact de la modalité de l'indice de rappel sur les processus cérébraux. Herz et al. (2004) comparent les corrélats neuronaux de souvenirs indicés par un parfum ou par la vue d'un flacon de parfum. Arshamian et al. (2013) comparent les bases neuronales des souvenirs évoqués par

une odeur personnelle ou par le nom de l'odeur. Dans ces études, l'évocation de souvenirs par des odeurs recrute davantage le CP, le CPH, l'amygdale et le gyrus occipital moyen que lorsque les souvenirs sont évoqués par la vue du flacon ou le nom de l'odeur. Les processus mnésiques, émotionnels et d'imagerie mentale visuelle sous-tendus par ces régions sont donc plus importants lorsque les participants se remémorent des souvenirs personnels indicés par des odeurs que lorsqu'un autre stimulus sensoriel est utilisé.

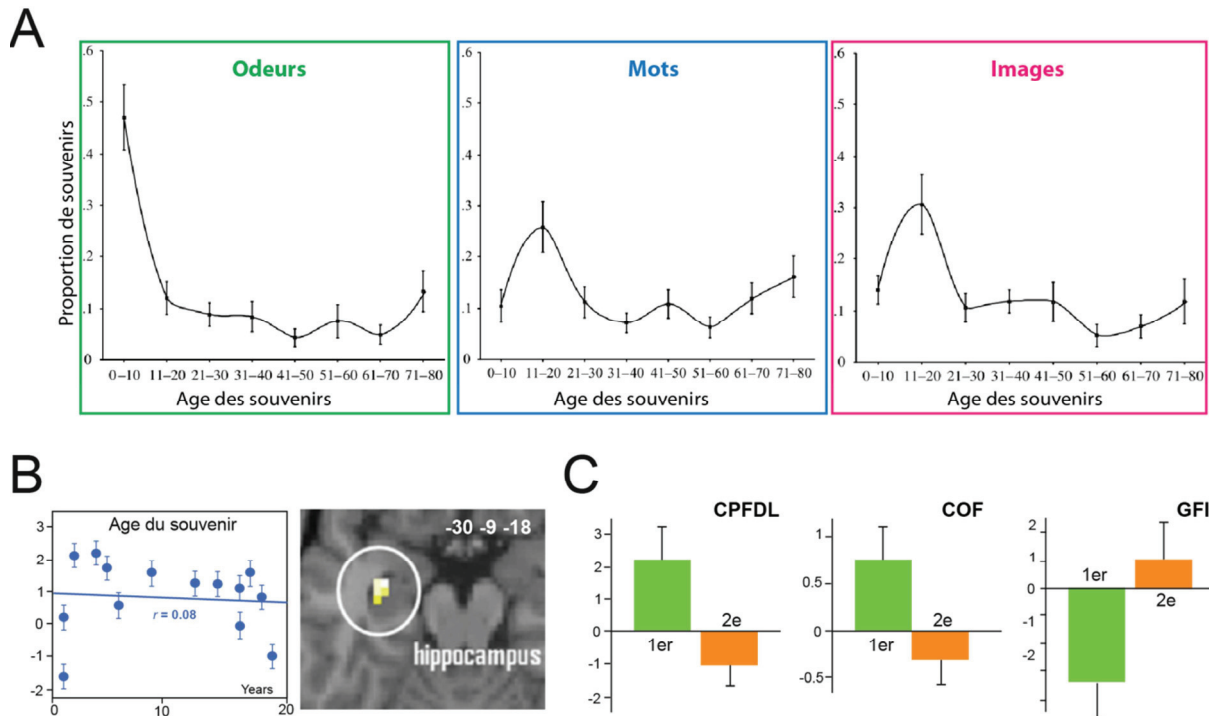


Figure 18. A) Proportion de souvenirs autobiographiques évoqués par des odeurs, des mots ou des images en fonction de l'âge de ces souvenirs (Willander and Larsson 2006). B, C) Modulation de l'activité cérébrale avec l'âge du souvenir. B) Absence de corrélation entre l'âge du souvenir et le niveau d'activation de l'HC antérieur gauche. C) Variations des niveaux d'activation dans le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL), le cortex orbitofrontal (COF) et le gyrus frontal inférieur (GFI) en fonction des souvenirs de la 1^{ère} (vert) et de la 2^{ème} (orange) décennie (adapté d'Arshamian et al. 2013).

Les travaux d'Arshamian et al. (2013) montrent que l'implication de l'HC ne varie pas avec l'âge du souvenir évoqué (0-10 ans ou 11-20 ans), que les indices de rappel utilisés soient des odeurs ou des noms d'odeurs (Figure 18B). De plus, l'HC n'est pas plus recruté lors du rappel de souvenirs que lors de la perception passive d'odeurs ou de mots. Son rôle ne semble donc pas discriminant en fonction des conditions de l'étude. Par contre, ces auteurs montrent que les souvenirs de la petite enfance, évoqués par les odeurs, sont associés à une activation plus importante du COF droit et du cortex préfrontal dorsolatéral gauche que ceux de l'adolescence, plus dépendants du gyrus frontal inférieur gauche (Figure 18C). On peut donc en conclure, qu'au cours du temps, les souvenirs autobiographiques olfactifs passent d'une représentation plus perceptive à une représentation plus sémantique.

Les odeurs sont des indices de rappel de souvenirs lointains, vivides et émotionnels exceptionnels. Le réseau neuronal qui sous-tend le rappel de souvenirs autobiographiques indicés par des odeurs est vaste et proche de celui impliqué dans la reconnaissance à long terme d'odeurs familières. Bien que les données soient encore peu nombreuses, la

comparaison des bases neuronales des souvenirs indicés par différentes modalités sensorielles semble montrer une plus grande participation des processus mnésiques, émotionnels et d'imagerie mentale visuelle quand l'indice de rappel est olfactif que dans les autres cas. Ainsi, on peut supposer que le « syndrome de Proust » n'implique pas un réseau neuronal spécifique mais plutôt une plus grande activation de ce réseau.

2.2. La prégnance des associations olfactives

Une caractéristique importante de la mémoire olfactive réside dans la puissance de ses associations. La signification des odeurs est acquise par associations entre l'odeur et le contexte dans lequel nous les sentons : sémantique, social et émotionnel. C'est ainsi que nos préférences ou répulsions, pour telle ou telle odeur, sont acquises au fil de nos expériences (Engen, 1991; Robin et al., 1998; Herz, 2001). Pour une odeur donnée, une fois ces associations formées, il est ensuite difficile d'en former de nouvelles (Lawless & Engen, 1977). Cette prégnance des associations olfactives pourrait s'expliquer par le caractère rare et unique des odeurs qui limiterait les interférences rétroactives et ainsi l'oubli ou la modification des associations formées (Lawless, 1978; Engen, 1987). En effet, il a été montré que des odeurs peu familières et, de ce fait, très difficiles voire impossibles à verbaliser, possèdent ce pouvoir associatif fort qui ne reposerait donc pas uniquement sur des processus sémantiques (Herz & Cupchik, 1992). A l'inverse, il est montré que les odeurs sont moins fiables que des stimuli visuels abstraits pour former des associations verbales et que ce sont les odeurs familières qui donnent les meilleures performances (Davis, 1975, 1977). Ce résultat peut être expliqué par le fait que les odeurs les plus familières sont les odeurs les plus facilement descriptibles par les participants (Larsson et al., 2006) et donc les plus faciles à associer avec des mots. Le fort pouvoir associatif des odeurs est également observé lors d'études comportementales portant sur le rappel d'éléments précis, associés aux odeurs pendant la phase d'encodage (Takahashi, 2003; Pirogovsky et al., 2006; Hernandez et al., 2008).

Seules deux études d'imagerie cérébrale abordent le thème de la mémoire associative olfactive (Gottfried et al., 2004; Yeshurun et al., 2009). Dans l'étude menée par Jay A. Gottfried et al. (2004), les participants doivent imaginer des liens entre des odeurs et des objets, bien que ceux-ci n'aient pas de lien explicite apparent (*e.g.*, une photo de commode et une odeur d'orange). Lors du rappel, les participants doivent reconnaître les objets anciens, vus pendant l'encodage et associés aux odeurs, parmi de nouveaux objets. En l'absence de stimulation olfactive, la reconnaissance correcte des items anciens implique l'activation du cortex olfactif primaire (le CP) et de l'HC antérieur. Ce résultat prouve que le contexte olfactif, présent lors de l'encodage, est réellement encodé comme un élément du souvenir et rappelé lors de la reconnaissance de l'objet. En d'autres termes, la trace mnésique sensorielle est préservée dans le CP dont la réactivation est nécessaire lors du rappel. Enfin, l'implication de l'HC antérieur peut s'expliquer par son rôle clef dans l'encodage et le rappel de souvenirs associatifs olfactifs (Goodrich-Hunsaker et al., 2009). Plus récemment, Yaara Yeshurun et al. (2009) s'intéressent aux associations image-odeur, image-son et image-odeur-son. Lors de l'encodage, ils associent en laboratoire chaque odeur et chaque son à plusieurs objets. Une semaine plus tard, ils comparent les corrélats neuronaux de ces associations en fonction de

leur occurrence à l'encodage. Comme il est déjà montré par Lawless et Engen (Lawless & Engen, 1977), Yeshurun et al. (2009) observent une prégnance plus forte des premières associations olfactives (*e.g.*, odeur *A* – objet *A*) par rapport aux associations olfactives suivantes (*e.g.*, odeur *A* – objet *B* ou odeur *A* – son *A*). Cet avantage est vérifié quel que soit la valence hédonique des odeurs. Les premières associations olfactives sont également caractérisées par une activation plus importante de l'HC que les associations suivantes (Figure 19). Ce recrutement plus important de l'hippocampe peut expliquer la prégnance plus marquée des premières associations olfactives.

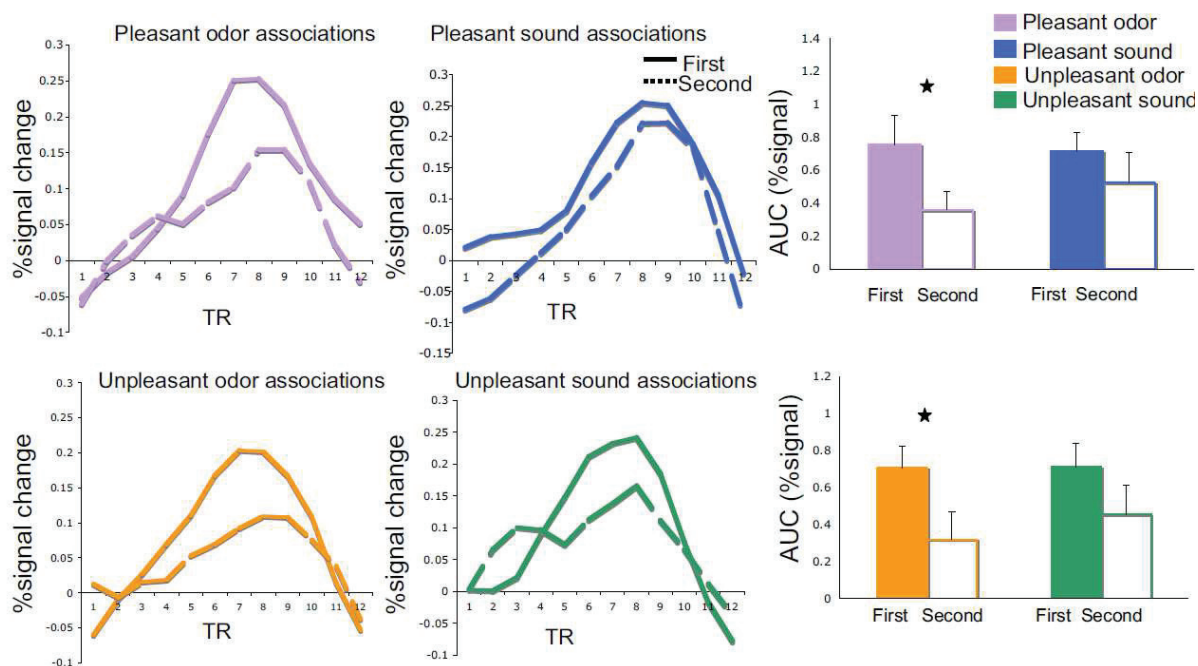


Figure 19. La représentation neuronale privilégiée des premières associations olfactives dans l'HC. Variation moyenne de l'activité (%) de l'HC gauche pour les premières et deuxième associations avec une odeur (plaisante et déplaisante) et un son (plaisant et déplaisant). Les premières associations sont représentées en traits pleins et les deuxième associations en traits pointillés. Les odeurs plaisantes sont représentées en rose, les odeurs déplaisantes en orange, les sons plaisants en bleu et les sons déplaisants en vert. TR, temps de répétition des images IRM ; AUC, aire sous la courbe.

En résumé, le pouvoir associatif des odeurs, qu'elles soient identifiables ou non, semble plus fort lors des premières associations avec un stimulus (*e.g.*, une image) que lors des associations suivantes. Cette capacité d'association ne reposerait pas sur un processus émotionnel, mais serait sous-tendue par une représentation neuronale privilégiée, associée à une plus grande implication de l'HC lors de la formation des premières associations. En d'autres termes, l'HC favoriserait la création des premières associations olfactives, et le peu d'interférences rétroactives générées par le caractère unique et rare des odeurs participerait à leur maintien en mémoire. Bien que moins puissantes, les odeurs déjà connues et de ce fait déjà associées à des souvenirs, peuvent tout de même être associées à de nouvelles informations et permettre ensuite leur rappel. Les odeurs semblent donc bénéficier d'un accès aux souvenirs unique et privilégié par rapport aux autres modalités sensorielles. Il est possible que cet avantage soit dû au codage d'une partie du souvenir au sein même du CP (Gottfried et al., 2004).

Conclusion

La persistance des souvenirs associés aux odeurs peut être expliquée par la robustesse de la mémoire des stimuli odorants. Les odeurs, plus que les autres stimuli sensoriels, résistent mieux au temps et à l'oubli. Grâce à l'origine très précoce dans notre existence des souvenirs olfactifs, à la puissance de ces associations, et au peu d'interférences rétroactives générées par les odeurs, ces dernières permettent le rappel de souvenirs lointains, vivides et émotionnels. La reconstruction des souvenirs évoqués par les odeurs recrute un large réseau cérébral comprenant les lobes frontaux, pariétaux et temporaux. Ce réseau semble similaire au réseau neuronal du rappel de souvenirs indicés par des indices visuels ou auditifs. Les processus mnésiques, émotionnels et d'imagerie mentale visuelle sont cependant davantage impliqués quand les souvenirs sont indicés par des odeurs. De plus, les cortex olfactifs primaire et secondaire (CP et COF) encodent et conservent une trace mnésique des souvenirs olfactifs. Enfin, les régions du lobe temporal médian semblent jouer un rôle plus important dans l'encodage et le rappel de souvenirs olfactifs, créés en laboratoire, que dans ceux indicés par d'autres modalités sensorielles. L'HC, plus fortement recruté lors des premières associations olfactives, privilégierait l'encodage et le rappel des odeurs et des informations qui leur sont associées.

II- OBJECTIFS DE LA THESE

LE CONTEXTE SCIENTIFIQUE

Le rôle clef de la mémoire dans notre vie de tous les jours et son importance dans la construction et le maintien de notre identité n'est plus à démontrer et explique l'intérêt insatiable qu'elle suscite. C'est particulièrement le cas de la mémoire épisodique qui correspond à la mémoire des événements passés, ancrés dans un contexte spatial, temporel ou encore occasionnel. C'est grâce à cette mémoire que nous sommes capables de voyager dans le temps pour revivre nos souvenirs passés. Même s'il est aujourd'hui établi que la mémoire à long terme repose sur un large réseau fonctionnel regroupant le LTM et des régions frontales, temporales, pariétales et occipitales, le rôle spécifique de ces régions est encore mal compris. Ce réseau semble dépendre, entre autres, du type de mémoire mis en jeu, de la richesse des souvenirs et de la véracité des informations rappelées. C'est pourquoi, il est important de créer de nouvelles approches de la mémoire à la fois écologiques et contrôlées, de manière à être proche des souvenirs de la vie réelle, tout en étant capable d'étudier l'impact de la véracité du souvenir. Cette approche permettrait d'explorer le rôle de chacune de ces régions ainsi que la nécessité de leurs interactions au cours du rappel de souvenirs épisodiques riches et exacts.

Comme développé plus haut, les odeurs sont des indices de rappel de souvenirs complexes et vivides, particulièrement adaptés pour créer une telle approche. En effet, l'olfaction est plastique et sensible à l'apprentissage. De plus, les aires olfactives sont étroitement connectées aux aires du système limbique, impliquées dans les émotions et la mémoire. De plus, contrairement aux autres modalités sensorielles, les odeurs bénéficient d'un accès privilégié à la mémoire, de peu d'interférences rétroactives, et d'associations mnésiques très robustes, ce qui leur confèrent la capacité de rappeler des souvenirs lointains, vivides et émotionnels.

BUTS ET OJECTIFS DE CETTE THESE

Le but premier de ce travail de thèse consiste à *caractériser les processus cognitifs et cérébraux qui sous-tendent la mémoire épisodique olfactive*. Ce travail consiste tout d'abord à développer une nouvelle approche comportementale permettant l'encodage et le rappel contrôlés de souvenirs épisodiques riches et complexes, indicés par des odeurs (**Etude 1**). Une fois mise au point, cette approche comportementale permettra de questionner les processus cognitifs associés à la mémoire épisodique (**Etudes 2 & 3**), ainsi que les facteurs qui les influencent. Enfin, une étude en IRMf, permettant l'étude de la dynamique des processus cérébraux impliqués au cours du rappel épisodique, selon son exactitude, conclura ce travail de thèse (**Etude 4**). L'ensemble de ces études nous permettra d'apporter des réponses aux questions suivantes.

Quels processus cognitifs sont impliqués dans le rappel épisodique ? Comment sont-ils influencés par la véracité du souvenir ? Quelle est la place de la recollection et de la familiarité dans le rappel épisodique ? Quel est l'impact des émotions générées par les odeurs lors de l'encodage et du rappel de ces souvenirs ? (**Etudes 2 & 3**)

Quel réseau neuronal est impliqué dans le rappel de souvenirs épisodiques olfactifs ? Comment le LTM est-il impliqué ? Ce réseau reflète-t-il la véracité du rappel ? Comment l'ensemble de ces régions cérébrales interagissent-elles au cours du rappel ? Quelles interactions permettent le rappel exact de souvenirs ? (**Etude 4**)

Grâce à la caractérisation de la mémoire épisodique olfactive, ce travail de thèse est aussi l'occasion de suggérer certaines *spécificités des processus mnésiques liées à la dimension olfactive*. Les études de ce manuscrit permettront de faire des hypothèses sur plusieurs points.

La nature olfactive des items modifie-t-elle les performances de rappel épisodique à long terme ? Quels sont les processus cognitifs caractéristiques des souvenirs rappelés par les odeurs ? (**Etudes 2 & 3**)

La vivacité et la richesse des souvenirs olfactifs modifient-elles l'implication des régions cérébrales impliquées dans la recollection ou l'imagerie mentale ? Quels sont les rôles spécifiques des cortex olfactifs primaire et secondaire (CP et COF) dans le rappel et le maintien de la trace mnésique des souvenirs associés aux odeurs ? L'HC joue-t-il un rôle particulier dans l'encodage et le rappel des souvenirs olfactifs ? (**Etude 4**)

III- UNE NOUVELLE APPROCHE, ÉCOLOGIQUE ET CONTROLÉE, DE LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE INDICÉE PAR DES ODEURS

L'APPROCHE COMPORTEMENTALE

Cette étude a été menée avec Nadine Ravel, Marc Thévenet, Jean-Pierre Royet et Jane Plailly, au sein de notre laboratoire. ALS, NR, JPR et JP ont conçu l'étude et écrit l'article ; ALS, JPR et JP ont analysé les résultats ; MT a créé le dispositif expérimental. L'article a été publié en 2013 dans le journal « Journal of Neurosciences Methods » (Saive et al., 2013).

1. Introduction

« La mémoire épisodique renvoie à la mémoire d'expériences personnelles et à leurs relations temporelles » (Tulving, 1972).

Le concept de mémoire épisodique initié par Endel Tulving correspond au rappel conscient d'un événement personnel passé, ancré dans un contexte spatio-temporel spécifique (Tulving, 1972, 1983, 1985a). Cette notion de contexte du souvenir évolue avec le temps et est récemment reprise par Alexander Easton et Madeline Eacott (2008; 2010). Pointant du doigt la faiblesse de la dimension temporelle des épisodes rappelés, ces auteurs définissent une notion de contexte plus large et multimodale. Le contexte représente ainsi l'occasion dans laquelle s'inscrit le souvenir ; le temps en fait partie mais n'est pas essentiel. La mémoire épisodique est alors définie en termes de mémoire du « *quoi, où, et dans quel contexte* ».

La mémoire épisodique chez l'Homme est abordée selon deux angles d'approche : l'un permettant l'étude écologique de la mémoire en s'intéressant aux souvenirs personnels (l'approche autobiographique) et l'autre permettant le contrôle de la véracité des souvenirs en s'intéressant à des souvenirs créés en laboratoire (l'approche de laboratoire). Le choix de l'approche impacte profondément les processus cognitifs et cérébraux observés et les conclusions qui en découlent (McDermott et al., 2009). Afin d'étudier au mieux la mémoire épisodique, il semble donc nécessaire de développer des approches comportementales permettant l'encodage et le rappel contrôlé de souvenirs riches, proches de souvenirs de la vie de tous les jours. De plus, il est également essentiel de s'assurer de la nature épisodique de la mémoire étudiée, ce qui complexifie la conception de la tâche : Les événements doivent être riches, multidimensionnels et difficilement sémantisables, de manière à favoriser l'utilisation de stratégies perceptives au détriment de stratégies conceptuelles ou sémantiques, et leur encodage doit être unique et non explicite. De par leur fort pouvoir évocateur (Herz, 2004; Goddard et al., 2005; Larsson & Willander, 2009) et la puissance de leurs associations (Lawless & Engen, 1977; Lawless, 1978; Engen, 1987), les odeurs sont de bons indices de rappel de souvenirs épisodiques. Par ailleurs, en comparaison des autres modalités sensorielles, les souvenirs olfactifs bénéficient d'une représentation plus perceptive et émotionnelle que sémantique (Herz & Cupchik, 1992; Goddard et al., 2005; Willander & Larsson, 2007).

Le premier objectif de cette thèse consiste donc à développer une nouvelle approche comportementale écologique et contrôlée de la mémoire épisodique indicée par des odeurs.

2. Matériel & méthodes

Cette étude comporte deux expériences distinctes. La 1^{ère} expérience compte 22 participants (14 femmes ; âge : 22.6 ± 7.9), tandis que la 2^{ème} expérience en compte 20 (13 femmes ; 20.5 ± 1.89).

2.1. Description et présentation des épisodes

Dans la vie de tous les jours, les souvenirs épisodiques sont la plupart du temps constitués de plusieurs objets ou personnes, localisés à des endroits spécifiques d'un environnement donné. Dans cette étude, 3 épisodes uniques sont définis, chacun constitué de 3 odeurs (« *Quoi* »), localisées à 3 emplacements précis du plancher du dispositif expérimental (« *Où* »), dans un contexte visuel donné (« *Quel contexte* »). Les épisodes sont présentés à l'aide d'un dispositif expérimental en polychlorure de vinyle (PVC) gris (Figure 20) fermé sur les côtés et ouvert au fond sur un écran d'ordinateur.



Figure 20. Dispositif expérimental. Lors de l'encodage d'un épisode, 3 flacons odorants sont placés sur 3 emplacements groupés de la planche, dans un contexte visuel représenté par la photographie d'un désert.

Les odorants « Quoi » : Dix-huit odorants neutres, iso-intenses, relativement peu familiers mais distinguables (9 cibles et 9 distracteurs) sont présentés dans des flacons ambrés de 30 ml.

Les localisations spatiales « Où » : Le sol du dispositif est régulièrement percé de 18 emplacements circulaires (9 cibles et 9 distracteurs) qui peuvent être allumés grâce à des diodes orange localisées sous le plancher du dispositif.

Les contextes visuels « Quel contexte » : Trois photos de paysage (une falaise, un champ de lavande et un désert) représentent les contextes cibles. Chaque paysage est associé à un paysage distracteur similaire.

2.2. Procédure expérimentale

L'expérience est composée de trois sessions d'encodage les 3 premiers jours et d'une phase de rappel, le quatrième jour (Figure 21). Elle se déroule sur 4 jours consécutifs entrecoupés d'une nuit de sommeil pour limiter les interférences entre les épisodes (Maquet, 2001; Stickgold, 2005; van der Helm et al., 2011).

La phase d'encodage : Chaque jour, les participants découvrent librement un nouvel épisode pendant 7 min. Ils ont pour seules instructions de découvrir le plus possible l'épisode et de faire attention à ses détails. Aucune instruction de mémorisation n'est donnée pour ne pas biaiser l'encodage ou favoriser l'utilisation de stratégies de mémorisation.

La phase de rappel : Le quatrième jour, le souvenir des épisodes est testé. Cette session est composée de 18 essais entrecoupés de 5 s de repos. Chaque essai commence par une tâche de mémoire de reconnaissance olfactive. Une odeur est présentée et les participants déterminent s'ils l'ont déjà sentie ou non lors de la phase d'encodage (« Oui », « Non »). Quand les participants reconnaissent l'odeur, ils choisissent la position du flacon odorant parmi les 18 emplacements de la planche expérimentale, et le contexte visuel parmi les 6 qui leur sont présentés à l'écran. S'ils ne reconnaissent pas l'odeur, aucune tâche ne leur est demandée. Les participants évaluent la confiance qu'ils ont dans chacune de leurs réponses.

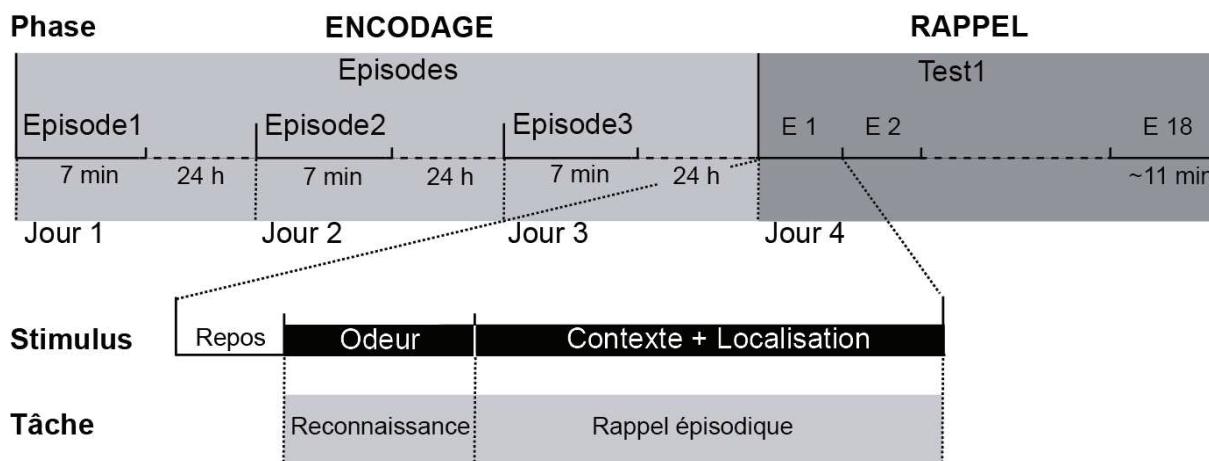


Figure 21. Procédure expérimentale. Déroulé temporel de la phase d'encodage des 3 épisodes et de la phase de rappel. E, Essai.

3. Principaux résultats

Les participants sont très performants pour reconnaître les odeurs cibles (Hit) et pour rejeter les odeurs distrayantes (CR) (Figure 22A). Leur confiance est plus grande pour les réponses correctes (3.19 ± 0.48 , sur une échelle de 0 à 4) que pour les réponses incorrectes (2.59 ± 0.09). Après approximativement 40% des reconnaissances correctes, les participants se souviennent correctement à la fois de l'emplacement et du contexte où ils ont senti l'odeur (réponses WWW ; Figure 22B). Dans 5% des cas, les participants ne se souviennent que du contexte auquel était associée l'odeur (réponses WWhich). Enfin, dans 55% des cas, ils sont incapables de se souvenir de l'emplacement et du contexte correctement (réponses What). Leur confiance est plus grande quand ils se souviennent correctement de l'épisode (WWW ; 2.67 ± 0.87) que quand ils se trompent (What ; 1.98 ± 0.75).

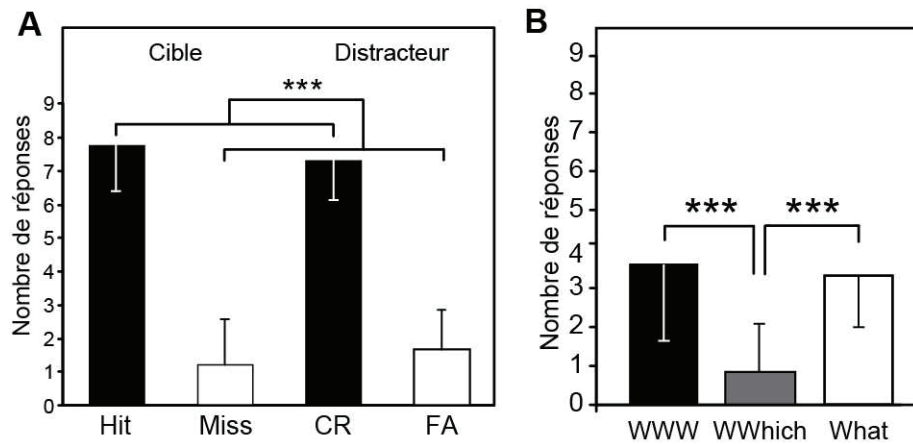


Figure 22. Performances comportementales lors de la phase de rappel. Performances comportementales lors de la phase de rappel. A) Nombre moyen de réponses de reconnaissance correctes et incorrectes pour les odeurs cibles et distractrices. B) Nombre moyen de réponses épisodiques.

4. Conclusion

Cette première étude atteste de la capacité des participants à rappeler des épisodes riches, indicés par des odeurs. Les bonnes performances de reconnaissance comme de rappel épisodique, prouvent que les participants réalisent réellement la tâche. Cette nouvelle approche permet donc (i) l'encodage libre d'épisodes complexes constitués d'odeurs non familières localisées à des emplacements distincts dans un environnement visuel donné et (ii) leur rappel contrôlé après 24 à 72 heures.

ARTICLE 1



Basic Neuroscience

A novel experimental approach to episodic memory in humans based on the privileged access of odors to memories

Anne-Lise Saive*, Nadine Ravel, Marc Thévenet, Jean-Pierre Royet, Jane Plailly

Olfaction: From Coding to Memory Team, Lyon Neuroscience Research Center, CNRS UMR 5292, INSERM U1028, Université Lyon 1, 50 Avenue Tony Garnier, F-69366 Lyon cedex 07, France

HIGHLIGHTS

- We create a novel experimental approach to investigate episodic memory in humans.
- Incidental encoding and recall phases have been controlled.
- Complex olfactory episodes are close to real-life situations.
- Participants recall episodic memory in approximately half of the trials.
- Our protocol is adapted for the constraints of fMRI.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 July 2012

Received in revised form 25 October 2012

Accepted 22 November 2012

Keywords:

Human episodic memory
 Spatio-contextual memory
 Odor recognition memory
 Ecological approach
 Laboratory-based approach
 Proust phenomenon

ABSTRACT

Episodic memory is defined as the conscious recollection of a personal event (*What*) in its spatial (*Where*) and contextual (*Which context*) environment. In existing approaches, human episodic memory is either explored separately from real-life situations or is not fully controlled. In this study, we propose an intermediate approach, inspired by animal studies, that permits the control of the encoding and recall phases, while still being ecologically valid. As odors are known to be especially evocative reminders, we explored the memory of olfactory episodes. During trial-unique encoding, participants freely explored three episodes, one episode per day, each composed of three unnamable odors (*What*) that were positioned at specific locations on a board (*Where*) within a visual context (*Which context*). On the fourth day, both old and new odors were presented, and when an odor was recognized, the participants had to remember both its spatial location and the visual context in which it occurred. In Experiment 1, the participants were highly proficient at recognizing odors, and they recall the spatio-contextual environment associated with these odors in approximately half of the trials. To adapt the recall procedure to the constraints of fMRI, we conducted Experiment 2 demonstrating that trial repetition did not disturb the memory process. Thus, we first validated our protocol, which investigates the memory of olfactory episodes in a fully controlled way that is as close as possible to real-life situations. Then, we demonstrated the adaptability of our protocol for the future exploration of the neural networks implicated in episodic recall.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Episodic memory was first characterized as the vivid and conscious recollection of a unique personal event and of the spatial

Abbreviations: CR, correct rejection; FA, false alarm; WWW, an accurate recall of both the location and the context associated with a target odor; WWWhere, an accurate recall of the location but not the context associated with a target odor; WWWhich, an accurate recall of the context but not the location associated with a target odor; What, an inaccurate recall of both the location and the context associated with a target odor.

* Corresponding author. Tel.: +33 04 37 28 74 96; fax: +33 04 37 28 76 01.
 E-mail address: anne-lise.saive@olfac.univ-lyon1.fr (A.-L. Saive).

and temporal contexts in which it occurred (Tulving, 1972). Thus, episodic memory was defined on the basis of different types of stored information: *What* happened, *Where* and *When*. Recently, Eacott and Easton (Eacott and Easton, 2010; Easton and Eacott, 2008) pointed out that humans have difficulty remembering the date or the temporal order of episodic events (Friedman, 2007). Because the temporal dimension of such events is often deduced from context (e.g., “It was snowing and I had this haircut, so it must have been Christmas, three years ago”), the authors noted that episodic memory is more of a “snapshot” of an episode, in which time forms a part of the context but is not essential. As a consequence, these authors defined episodic memory in terms of the dimensions “*What*, *Where*, and *Which occasion* or *Which context*,” rather than in terms of “*What*, *Where*, and *When*.”

Table 1
List of odorants for Sets 1 and 2.

Set 1: Target odorants			Set 2: Distractor odorants		
Number	Label from company	Conc. (%)	Number	Label from company	Conc. (%)
1	Sandalore	4.0	1	Citronellol	1.0
2	Rose oxide	2.0	2	Isobutyl quinoline 54	1.0
3	Stemone	3.0	3	Linalyl acetate	1.0
4	Styrallyl acetate	2.0	4	Nonanal	1.0
5	Carrot	2.0	5	Turpentine	3.0
6	Butanol	0.5	6	Ethyl acetoacetate	1.0
7	Dihydromyrcenol	1.0	7	Basilic (Comoros, EO)	2.0
8	cis-3-Hexenyl salicylate	3.0	8	Allyl amyl glycolate	1.0
9	Methyl octine carbonate	1.0	9	Rosemarel	3.0

Conc., concentration in volume (%); EO, essential oil.

To study the retrieval of past events, two approaches are typically used: *ecological* and *laboratory-based* approaches. In the *ecological* approach, experimenters test autobiographical memory by interrogating participants about real-life memories encoded in their past (e.g., Fink et al., 1996; Janata, 2009; Levine et al., 2004; Nadel et al., 2007; Piolino et al., 2004). The participants must relate memories evoked by a cue (e.g., photographs, faces, sentences, or music), an approach that is quite ecological, as it is close to the conditions under which real-life recall typically occurs. However, experimenters cannot control the veracity of the recalled events. In the *laboratory-based* approach, experimenters test the memorization of artificial episodes created in the laboratory using recognition tasks (e.g., Daselaar et al., 2003; Donaldson et al., 2010; Konishi et al., 2000; Watanabe et al., 2008). The participants study a list of items (e.g., pictures, words, sounds, or odors) and, at a later point, must distinguish between these 'old' items (targets) and 'new' items (distractors). This method controls for the encoding conditions, the retention time and the veracity of the retrieval. However, the to-be-remembered information is often one-dimensional (*What*) and is therefore poor in comparison with a real-life episode. McDermott et al. (2009) have underscored the interest to propose a new approach to the study and understanding of human episodic memory, one that should be halfway between these two methods and should retain the respective advantages of each. Toward this end, we developed a laboratory-based method to investigate episodic memory that is as ecologically valid as possible but in which encoding, retention delay and retrieval are fully controlled.

In our approach, the to-be-remembered episodes are unique, rich, close-to-real-life episodes, and in agreement with the definitions of episodic memory proposed by Tulving (1972), and Easton and Eacott (2008). The episodes were composed of three dimensions: odors (*What*) positioned at specific locations on a board (*Where*) and presented in a visual context (i.e., a picture of a landscape, *Which context*). During the encoding phase, the participants freely explored the episodes. After consolidation, episodic memories were explored using simple recognition and retrieval tasks, ensuring the evaluation of the memory content accuracy. This protocol did not address the conscious re-experience of past events, and therefore investigate what Clayton and colleagues referred to as episodic-like memory (Clayton et al., 2001; Easton and Eacott, 2008).

We used odors as cues for two reasons. First, among all types of stimuli, odors are known to be especially evocative reminders, the best illustration of this phenomenon being the Proust's Madeleine story (Proust, 1913). Experimental studies have later shown that odor-evoked memories are more emotional, more associated with subjective experience, and more vivid than those recalled by other sensory cues (Goddard et al., 2005; Herz, 2004; Herz and Cupchik, 1995; Herz et al., 2004; Larsson and Willander, 2009; Miles and Berntsen, 2011). This strong connection between olfaction,

emotion and memory makes olfaction a privileged sense for accessing memories. Additionally, because odors are highly difficult to identify (Jonsson and Olsson, 2003; Lawless and Engen, 1977), participants favor perceptual cues to encode them and thereby limit the use of verbal processes. The use of odors thus allows us to specifically explore episodic, but not semantic, memory.

The aims of the current study were twofold. First, we wanted to validate our novel paradigm designed for the study of episodic memory, and second, we wanted to test the adaptability of this procedure to the constraints of functional magnetic resonance imaging (fMRI). Experiment 1 evaluated the recognition of non-familiar odors and the retrieval of spatio-contextual environments associated with these odors. Experiment 2 addressed the effects of trial repetition on memory scores, which was necessary to adapt the recall procedure to fMRI constraints.

2. Experiment 1

2.1. Objective and design

Experiment 1 was principally designed to validate our methodological approach for the study of episodic memory. This behavioral validation consisted of an evaluation of participants' abilities to freely encode unique rich episodes and to later recall these episodes during odor recognition and episodic retrieval tasks.

2.2. Materials and methods

2.2.1. Participants

Twenty-two healthy participants [14 women; age: 22.6 ± 7.9 (mean \pm standard deviation)] consented to participate in the experiment. These participants were recruited by means of posters or electronic mail on campus and received 20 euros in compensation. The participants reported normal senses of smell and no visual impairments. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All of the participants provided written informed consent as required by the local Institutional Review Board, according to French regulations for biomedical experiments with healthy volunteers [Ethical Committee of CPP Sud-Est IV (CPP 11/007), ID RCB: 2010-A-01529-30, January 25, 2011].

2.2.2. Odorous stimuli

Eighteen odorants were selected a priori based on their distinctiveness, neutral valence, and relatively low familiarity. The odorants were selected to be distinguishable but hardly identifiable. They were divided into two sets of 9 odorants each: Set 1 of target odorants and Set 2 of distractor odorants (Table 1). The odorants consisted of essential oils and single – or mixtures of – monomolecular chemicals. Their concentrations were adjusted by two experimenters (authors of the paper: ALS and JP) during successive trials to equalize the subjective intensity of all of

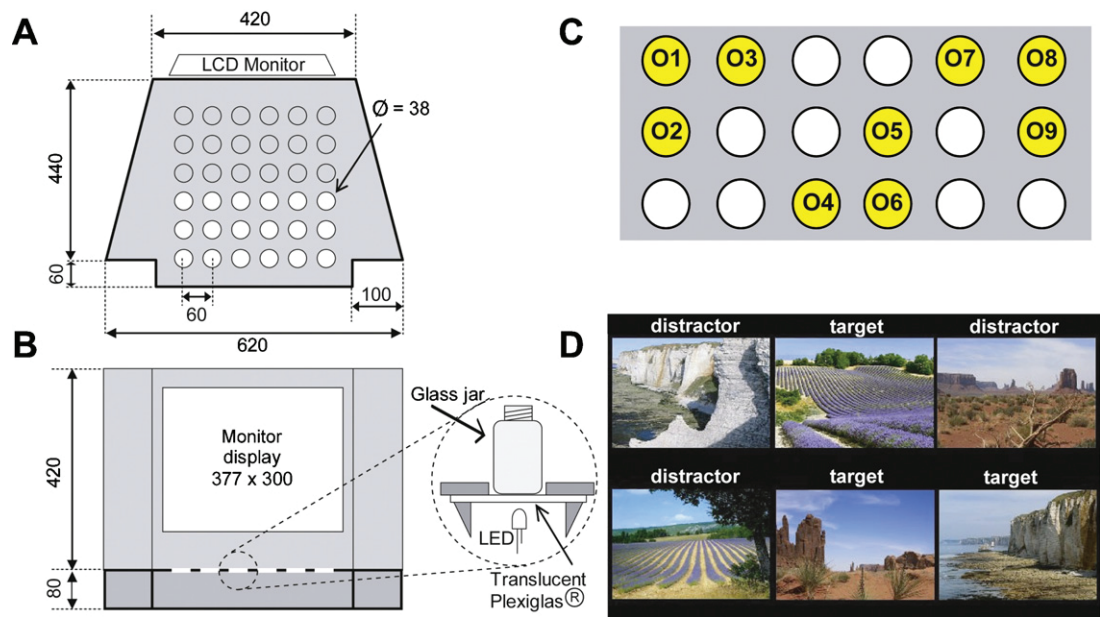


Fig. 1. A schematic representation of the experimental setup (dimensions are in mm). (A) A view from the top and (B) a view from the front with a zoom on a spot with a LED and a jar. (C) The spatial location of the nine target odors (from O1 to O9) on the board for each episode (O1–O3, cliff context; O4–O6, lavender field context; O7–O9, desert context). White spots represent distractor spots. (D) The three target and the three distractor visual contexts.

the olfactory stimuli. The odorants were diluted using mineral oil (Sigma–Aldrich, Saint-Quentin-Fallavier, France). They were presented in 30-ml brown glass jars (Wheaton France, Aumale, France) in which 5 ml of the odorant solution was placed onto an absorbent made of compressed polypropylene filaments to maximize the exchange area between the odorant solution and the air in the jar.

2.2.3. Spatio-contextual environment

The odorous stimuli were presented within an experimental setup made of four 4-mm-thick gray PVC (polyvinyl chloride) plates (Fig. 1A and B). Two plates were positioned as side walls and, in the back, a plate was pierced by a window framing a screen [Fujitsu Siemens A19-2A Scenicview, Moniteur LCD 19.0" (48 cm), 1280 × 1024 pixels]. The floor of the setup consisted of a plate pierced by 36 (6 × 6) regularly distributed circular spots (38 mm in diameter), interspaced every 60 mm. In this experiment, the 18 rear spots were obstructed. The base of each spot was made of a translucent Plexiglas® plate and could be backlit by an amber light-emitting diode located beneath the plate (amber power LED 2.15 V, 20 mA) combined with an additional resistance of 179 Ω. The setup was controlled using in-house LabView software (version 8.6) with

an NI-USB 6509 card (96 5V-TTL channels) with two additional CB-50LP connection blocks and two R1005050-type ASSY cables (National Instruments, Austin, TX, USA).

Nine of the spots were defined as targets, determining the spatial locations of the odors (Fig. 1C). The other nine spots were defined as distractors. When occupied by an odor, the spot was illuminated. Three landscape pictures presented full-screen (1280 × 1024 pixels, 72 dpi) constituted the target contexts (a cliff, a lavender field and a desert, Fig. 1D). Every target context had a corresponding look-alike distractor, depicting the same type of landscape but in a different place.

2.2.4. Episodic event

In real-life events, an episode is typically composed of several objects located spatially in a specific environment. To enable the event created within our experimental setup to approach the richness of real-life events as closely as possible, an episode was represented by a subset of three odors (*What*) placed at three specific spots on the board (*Where*) in a specific visual context (*Which context*). To facilitate distinction between episodes, the odor sources (jars) were grouped together in a different part of the plate

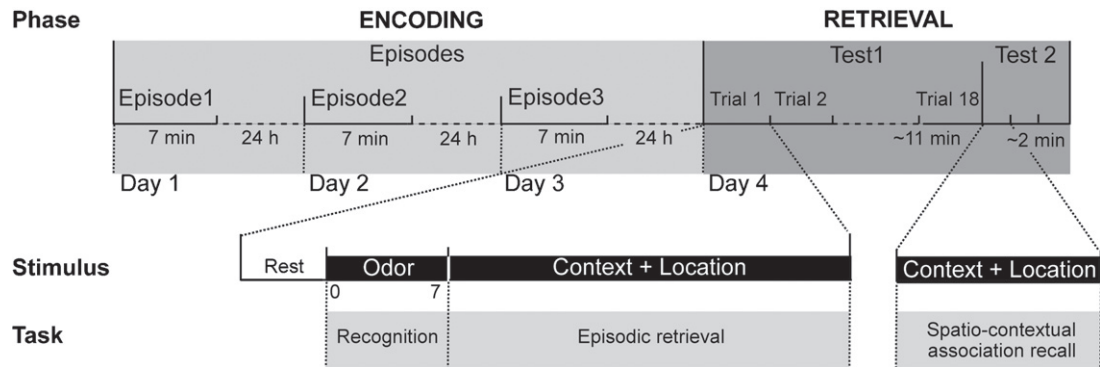


Fig. 2. Experimental design. The temporal course of the encoding (3 episodes) and retrieval phases (Tests 1 and 2). In Test 1, each trial includes a recognition task, and if the participants responds ‘Yes’, an episodic retrieval task, Test 2, consists of a spatio-contextual association recall task.

(left, middle or right). Three episodes were presented in which all three dimensions (*What*, *Where* and *Which context*) differed. Thus, the first subset of odors (odors 1–3) was presented in spots in the two left columns and was associated with the cliff picture, whereas the second subset of odors (odors 4–6) was presented in spots in the two middle columns and was associated with the lavender field picture. The third subset of odors (odors 7–9) was presented in the two right columns and was associated with the desert picture (Fig. 1C and D).

2.2.5. Experimental procedure

The experiment was performed in a ventilated and sound-proofed experimentation room (3 m × 3 m), where the participants were seated in an armchair in front of a table containing the experimental apparatus. The experiment was organized into two phases: an encoding phase during the first three days and a retrieval phase during the fourth day (Fig. 2). A full night of sleep was allowed between sessions to promote consolidation (Maquet, 2001; Stickgold, 2005; van der Helm et al., 2011). Each participant completed each session at the same time each day to limit the differential influence of internal state (hunger, satiety) on olfactory and cognitive process between sessions (Jiang et al., 2008; Plailly et al., 2011).

In the encoding phase, episodes were presented for 7 min, one episode per day. The participants were instructed to freely explore the episode by observing the spatial and contextual environment and by smelling the odors as many times as they wished. They were not informed of the objective of the encoding sessions, and therefore were not told to memorize the episode, to ensure a free encoding, closer to what arises in real-life situations. The three episodes were randomly presented to avoid any confounding factors based on the order of presentation. Each order was used equally between participants.

In the retrieval phase, memory was investigated using two tests. Test 1 included two different tasks: an odor recognition task testing for memory of the odors and an episodic retrieval task testing for memory of the spatio-contextual environment associated with the odors. Test 2 involved a spatio-contextual association recall task, which tested for the strength of the association between the spatial location and the visual context of an event. The retrieval phase was self-paced.

Test 1 consisted of 18 trials lasting at least 30 s, with no maximum time limit, and an inter-trial interval of 5 s. Each trial began with an odor recognition task. One jar containing an odorant was presented, and the participants had to determine verbally whether they had already smelled the odor in the three previous episodes (“Yes” or “No”). The odor could be either target or distractor. Each of the 18 odors was presented once, and the target and distractor odors were presented in a pseudorandom order in such a way that no more than two targets or distractors were consecutively presented. If the participants responded “Yes” (recognition of the odor), their recall of the entire episode associated with this odor was subsequently tested. They were asked to indicate the exact position of the odor by pointing out a location among the 18 spots on the board and a context among the six contexts presented on the screen (Fig. 1D). If they responded “No” (rejection of the odor), the experimenter moved on to the next odor. Recollection memory is modulated by the degree of subjective confidence that an event or stimulus has been encountered previously (Koriat and Goldsmith, 1996). For each type of response (odor recognition or rejection, and recall of the spot and context, if applicable), the participants were asked to evaluate subjective confidence using a 0 (chance) to 4 (extremely sure) rating scale.

In Test 2, the participants had to recall the spatio-contextual environment of the three episodes by recalling the association between three spots on the board and one context on the screen.

They performed this task for the three target contexts chosen in Test 1 by placing each of three odorless jars on specific spots on the board. A response was considered to be correct when the participants not only selected a target spot and a target context but also when their association was accurate (i.e., when these spot and context were previously part of the same episode).

2.2.6. Data analysis

Test 1. In the odor recognition task, the numbers of correct and incorrect responses were separately determined for the target and distractor odors. Two-way non-parametric analyses of variance (ANOVAs) (see Wilson, 1956) were conducted to test for the effects of Odor type (target vs. distractor) and Response accuracy (correct vs. incorrect) on the number of responses.

Recognition memory performance was further assessed using parameters from signal detection theory (Lockhart and Murdock, 1970). From the experimental conditions (target vs. distractor) and the participants’ behavioral responses (“Yes” vs. “No”), four response categories were defined: Hit and Miss when the target items were accurately recognized or incorrectly rejected, respectively, and correct rejection (CR) and false alarm (FA) when the distractor items were correctly rejected or incorrectly recognized, respectively. In the framework of the signal-detection theory, a memory score (d'_L) reflects the subject’s ability to discriminate between target and distractor items, and a response bias score (C_L) reflects the decision rule adopted when responding. These scores determined from Hit and FA scores were calculated as follows:

$$d'_L = \ln \left(\frac{HR(1 - FR)}{FR(1 - HR)} \right)$$

$$C_L = 0.5 \times \ln \left(\frac{(1 - FR)(1 - HR)}{HR \times FR} \right)$$

where HR represents the Hit rate $[(Hit + 0.5)/(N_t + 1)]$, FR represents the false alarm rate $[(FA + 0.5)/(N_d + 1)]$, and N_t and N_d represent the number of target and distractor odors, respectively, for which the participants provided an answer. Memory scores may be good or poor (positive or negative values, respectively). Response bias scores establish three individual attitudes. The participants may be conservative (tending to respond “No”), neutral (responding “Yes” or “No” with equal probability) or liberal (tending to respond “Yes”) with positive, neutral or negative values, respectively (Snodgrass and Corwin, 1988).

In the episodic retrieval test, we focused our analyses on the participants’ responses for target odors (Hit) but did not take into account responses for the distractor odors that were inaccurately recognized as targets (FA). Four types of responses were defined, depending upon the recall accuracy. When the participants correctly recognized the target odors, they additionally could accurately remember either both the location (the location was considered to be correct when it was included into one of the spots associated with the episode) and the context (WWW), the location only (WWhere), the context only (WWhich), or they could be mistaken about both dimensions (What). These different scenarios were named Episodic combinations. The numbers of responses in these Episodic combinations were computed, and the data were analyzed using the Friedman non-parametric test (Conover, 1980).

The number of correct responses in the odor recognition (Hit) and in the episodic retrieval (WWW) tasks were separately computed as a function of Day of encoding (day 1, day 2, or day 3) and analyzed using the Friedman non-parametric test (Conover, 1980) to explore primacy and recency effects.

In the odor recognition task, the measures of subjective confidence were averaged as a function of Odor type (target vs. distractor) and Response accuracy (correct vs. incorrect) and were subjected to a two-way parametric Odor type × Response accuracy ANOVA with repeated measurements. In the episodic retrieval task,

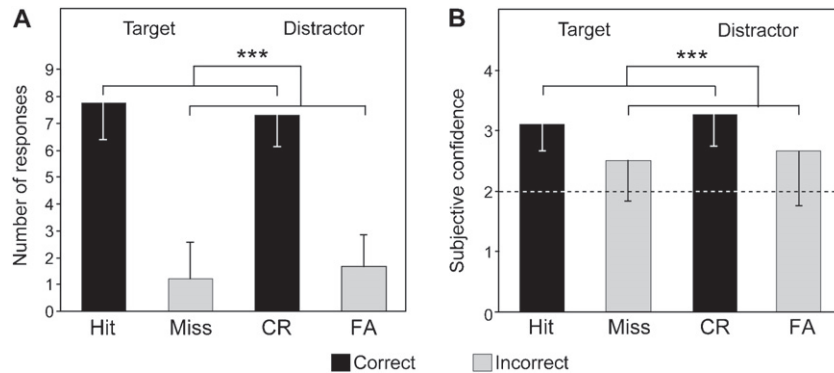


Fig. 3. Behavioral results for odor recognition. (A) The mean number of correct (Hit, CR) and incorrect (Miss, FA) responses for the 9 target and 9 distractor odors. (B) The mean subjective confidence in correct and incorrect responses for the target and distractor odors. The dashed horizontal line indicates the mean value of confidence. The error bars represent standard deviations. *** $p < 0.001$.

the measures of subjective confidence given by the participants for the three Dimensions of the episode (odor, location and context) were averaged as a function of Episodic combinations (WWW, WWhere, WWhich, What) and were subjected to a two-way parametric ANOVA with repeated measurements (Winer et al., 1991).

Test 2. In the spatio-contextual association recall task, accurate associations between locations and context (cliff, lavender field or desert) were determined, and the data were subjected to a Friedman non-parametric test to test for the effect of context on response accuracy.

Statistical analyses were performed using Statistica (StatSoft®, Tulsa, OK, USA) and an in-house software program (for two-way non-parametric ANOVA). Effects were considered to be significant at $p < 0.05$. Statistical tests based on the Chi-squared metric were corrected for ties. When ANOVAs were significant, post hoc comparisons were conducted using bilateral Student's *t*-tests for parametric data (Winer et al., 1991) and Mann–Whitney *U*-tests for non-parametric data (Conover, 1971).

2.3. Results

2.3.1. Odor recognition

Fig. 3A represents the number of responses calculated as a function of Odor type (target vs. distractor) and Response accuracy [correct (Hit and CR) vs. incorrect (Miss and FA)]. The number of responses varied significantly as a function of Response accuracy [$\chi^2(1,1) = 10.80$, $p < 0.0005$], and the number of correct responses (7.55 ± 1.26 , reflecting 84% of responses) were higher than the number of incorrect responses (1.45 ± 1.26). The number of responses did not significantly differ between the target

and distractor odors [$\chi^2(1,1) = 0.00$, $p > 0.9$], and no significant interaction was observed between Odor type and Response accuracy [$\chi^2(1,1) = 0.00$, $p > 0.9$]. The number of accurate target odor recognition (Hit) did not significantly change between Day of encoding (2.59 ± 0.09 , $\chi^2(2) = 1.82$, $p > 0.4$).

The participants' subjective confidence in their responses is represented in Fig. 3B. On average, the participants were confident in their responses (2.89 ± 0.36 , on a 0–4 rating scale). The subjective confidence varied significantly as a function of Response accuracy ($F(1,11) = 35.32$, $p < 0.0001$), with the participants being more sure of their correct responses (3.19 ± 0.48) than of their incorrect responses (2.59 ± 0.79). No significant effect of Odor type ($F(1,11) = 1.48$, $p > 0.2$) and no Odor type \times Response accuracy interaction ($F(1,11) = 0.03$, $p > 0.8$) were found.

The memory score was high ($d'_i = 3.30 \pm 1.37$; the maximal theoretical absolute value equals 5.89), indicating that the participants were proficient at recognizing the target odors and at rejecting the distractor odors. The bias score was close to zero ($C_L = -0.24 \pm 0.59$; the maximal theoretical absolute value equals 2.94), demonstrating that the participants adopted a rather neutral attitude (no tendency to preferentially use either Yes or No responses).

2.3.2. Episodic retrieval

The number of responses differed significantly as a function of Episodic combination (WWW, WWhich, What) [$\chi^2(2) = 44.80$, $p < 0.001$; Fig. 4A]. This number was significantly higher for WWW and What than for WWhich ($p < 0.001$ and $p < 0.0001$, respectively) combinations. No response was found for the WWhere combination. The number of accurate episodic performances (WWW) did not significantly change between Day of encoding (1.20 ± 0.07 , $\chi^2(2) = 2.16$, $p > 0.3$).

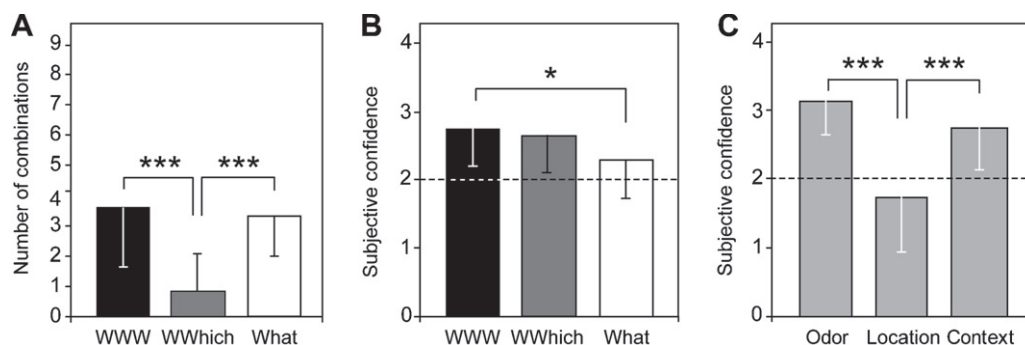


Fig. 4. The behavioral results for episodic retrieval. (A) The mean number of Episodic combinations for the 9 target odors. (B) The mean subjective confidence as a function of Episodic combinations. (C) The mean subjective confidence as a function of dimensions. The dashed horizontal line indicates the mean value of confidence. The error bars represent standard deviations. * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$.

The participants' subjective confidence in their responses differed significantly as a function of Episodic combination [$F(2,14) = 4.06$, $p < 0.05$; Fig. 4B], indicating that confidence was significantly higher for WWW than for What ($p < 0.02$). A significant effect of Dimension was also observed [$F(2,14) = 62.70$, $p < 0.0001$; Fig. 4C], showing that confidence in responses was higher for both odor and context than for spatial location (p 's < 0.0001). No significant Episodic combination \times Dimension interaction was observed [$F(4,48) = 1.64$, $p > 0.1$].

2.3.3. Spatio-contextual association recall

The participants accurately associated spatial locations and visual context in 2.36 ± 0.93 out of 3 episodes, reflecting 79% correct association. These performance differed significantly depending upon context [$\chi^2(2) = 15.48$, $p < 0.0005$], indicating that the number of accurate associations was higher for the Cliff (2.68 ± 0.65) and Desert (2.45 ± 1.06) contexts than for the Lavender field (1.95 ± 1.09) context ($p < 0.002$ and $p < 0.05$, respectively).

2.4. Conclusion

The results demonstrated that the participants were highly competent at recognizing unfamiliar target odors and were confident in their responses, demonstrating the validity of using odors as recall cues. Moreover, the participants were able to recall the spatio-contextual environment of an episode cued by an odor with a high confidence in their responses. When the episodic responses were inaccurate, most of the errors were due to a failure to recall either both the spatial location and visual context of an odor or to recall the spatial location only, suggesting that the spatial location was the most difficult dimension to recall. Thus, our experimental procedure allows for the study of episodic memory in a task that combines the free encoding of three unique, complex, tri-dimensional episodes (unfamiliar odor positioned in a specific location within a given context) and their controlled recall 24–72 h later.

The goal of Experiment 2 was to adapt this procedure to the context of a future fMRI study exploring neural substrates underpinning episodic memory.

3. Experiment 2

3.1. Objective and design

The principal aim of Experiment 2 was to adapt our behavioral approach to episodic memory to the specific constraints associated with fMRI experiments. This adaptation consisted of an increase in the number of trials to improve signal quality. We focused our interest on three conditions: correct rejection of an odor (CR), correct episodic retrieval (WWW) and incorrect episodic retrieval (What). Our secondary goal was to test the influence of odors on memory performance by swapping their functions: target odors were used as distractor odors, and distractor odors were used as target odors. To assess memory performance, the same paradigm was used as in Experiment 1.

3.2. Materials and methods

3.2.1. Participants

Twenty healthy participants consented to participate in the experiment. These individuals were separated into two groups of ten participants (Group 1, 8 women, 20.6 ± 2.07 years old; Group 2, 5 women, 20.4 ± 1.71 years old), based on which odor sets were presented as targets and distractors in the experiment. No significant differences in age (unpaired Student's t -test, $p > 0.8$) or gender (Mann–Whitney U test, $p > 0.1$) were found between the groups.

The recruitment criteria and ethical considerations were identical to those in Experiment 1.

3.2.2. Stimuli

Both sets of 9 odors were similar to those in Experiment 1, except for Isobutyl quinoline 54. This odor, which was associated with the highest percentage of FAs in Experiment 1 (45% vs. 15% on the average for the other odors; $\chi^2(8) = 24.66$, $p < 0.002$), was replaced by the Prune aroma (at a concentration of 1%). As a result of this change, in Experiment 2, the FA scores did not significantly differ between odors ($\chi^2(8) = 10.52$, $p > 0.2$). The spatio-contextual environments of the odors were identical to those used in Experiment 1.

3.2.3. Experimental procedure

The encoding phase was the same as in Experiment 1. In the retrieval phase, during the odor recognition and episodic retrieval tasks (Test 1), the odors were repeated several times (5 times for the 9 target odors and 3 times for the 9 distractor odors) to obtain a sufficient number of trials (estimated at 15) for each of the three conditions of interest (WWW, What, and CR). Thus, Test 1 consisted of 72 trials, combining presentations of 45 target and 27 distractor odors. These trials were subdivided into 3 blocks of 24 trials, each with 15 target and 9 distractor odors. In each block, a pseudorandom order was established in such a way that two presentations of the same odor were separated by at least two trials. The block presentation order (6 possible combinations) was counterbalanced between participants. To limit the experiment length, the participants were not asked to rate their subjective confidence in their responses, and a maximum time limit of 30 s per trial was set. Test 1 lasted for 42 min. Test 2 (spatio-contextual association recall) was identical to Experiment 1 and lasted for 5 min.

We tested the effect of odor sets used as target or distractor on memory performance. For Group 1, the Set 1 odorants were defined as the targets (S1t), and the Set 2 odorants were defined as the distractors (S2d). For Group 2, the Set 2 odorants were defined as the targets (S2t), and the Set 1 odorants were defined as the distractors (S1d).

3.2.4. Data analysis

In the odor recognition task (Test 1), correct recognitions (Hits) and correct rejections (CRs) were subjected to Friedman non-parametric tests (Conover, 1971) to test for the influence of the Repetition of target odors (from R1 to R5) and of distractor odors (from R1 to R3) on the number of responses. The data for Misses and FAs were not analyzed because they were complementary to those of Hits and CRs, respectively. For each category of responses, the differential effect of the odor sets used as target or distractor (S1t/S2d vs. S2t/S1d) was investigated using Mann–Whitney U -tests. Finally, we conducted two-way non-parametric ANOVAs (Wilson, 1956) to test for the effects of Odor type (target vs. distractor) and Response accuracy (correct vs. incorrect) on the mean number of responses.

In the episodic retrieval (Test 1), for each Episodic combination (WWW, WWhere, WWhich, What), the effects of Repetition and Odor sets on the number of responses were tested with Friedman non-parametric ANOVA. The numbers of responses were then averaged across repetitions and odor sets, and the effect of Episodic combination on this variable was analyzed using the Friedman test.

In the spatio-contextual association recall task (Test 2), we analyzed the effect of Context (cliff, lavender field, or desert) on accurate associations with one-way non-parametric repeated-measures ANOVAs and the effect of Odor sets with Mann–Whitney U -tests.

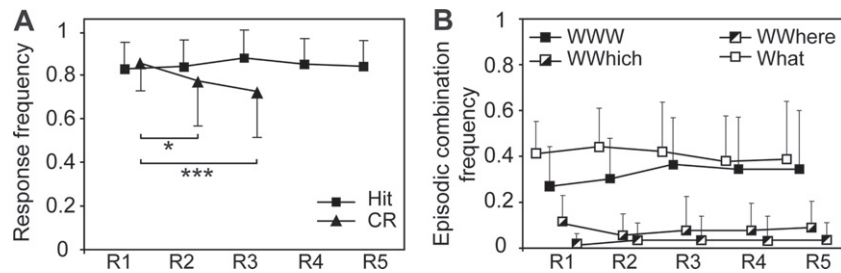


Fig. 5. The behavioral results for odor recognition and episodic retrieval across repetitions. (A) The mean frequencies of correct responses for target (Hit) and distractor (CR) odors during repetitions (R1–R5). (B) The mean frequencies of the four types of Episodic combinations during repetitions (from R1 to R5). The error bars represent standard deviations. * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$.

3.3. Results

3.3.1. Odor recognition

In the odor recognition task, the numbers of correct recognitions (Hit) and correct rejections (CR) were represented as a function of repetitions of target and distractor odors in Fig. 5A. The repeated presentation of odors had no significant effect on the number of correct responses (Hit, $\chi^2(4) = 4.47$, $p > 0.3$) but significantly affected the number of correct rejections (CR, $\chi^2(2) = 9.57$, $p < 0.009$). This effect was due to a decrease in correct rejections (and a complementary increase in false alarms) across repetitions (R1/R2, $p < .05$; R1/R3, $p < 0.004$). The odor sets used as target and distractor had no significant effect on the number of correct recognitions (Hit, $p > 0.8$) or correct rejections (CR, $p > 0.4$). The response frequencies were further averaged across repetitions and sets of odors. A significant effect of Response accuracy on the number of responses was observed [$\chi^2(1,1) = 72.20$, $p < 0.0001$], with the participants providing more correct ($81.50 \pm 12.96\%$) than incorrect ($18.50 \pm 12.96\%$) responses. No significant effect of type of odor [$\chi^2(1,1) = 0.00$, $p > 0.9$] and no interaction between Response accuracy and Odor type [$\chi^2(1,1) = 0.00$, $p > 0.9$] were observed. No effect of the Day of encoding was observed on the number of accurate target odor recognition (Hit, $84.67 \pm 3.59\%$, $\chi^2(2) = 1.94$, $p > 0.3$). A comparison of the odor recognition performance between Experiments 1 and 2 showed that the numbers of correct recognitions and correct rejections were not significantly different (Mann–Whitney U -tests; Hit, $p > 0.4$; CR, $p > 0.6$).

A strong memory score ($d'_i = 2.90 \pm 1.06$; the maximal theoretical absolute value is equal to 8.52) indicated that the participants were highly efficient at recognizing odors that were previously presented during free encoding and at rejecting new ones. The response bias was close to zero ($C_L = -0.15 \pm 0.58$; the maximal theoretical absolute value is equal to 4.26), revealing that the participants adopted a rather neutral attitude. No significant differences were found in memory and response bias scores between Experiments 1 and 2 (Student's t -tests, $p > 0.2$ and $p > 0.5$, respectively).

3.3.2. Episodic retrieval

The number of responses as a function of Episodic combination is represented in Fig. 5B. Whatever the type of Episodic combination (WWW, WWWhere, WWWhich, What), no significant effects of Repetition (from R1 to R5) or of Odor set (S1t/S2d vs. S2t/S1d) were found (Repetitions: $\chi^2(4)'s \leq 4.56$, $p's \geq 0.3$; Odor sets: $U's \leq 48.50$, $p's \geq 0.5$). For each Episodic combination, the numbers of responses were averaged across repetitions and odor sets. A significant effect of Episodic combination was found ($\chi^2(3) = 41.53$, $p < 0.0001$), showing that the number of responses was significantly higher for WWW and What than for WWWhich ($p < 0.0009$ and $p < 0.0002$, respectively) and WWWhere ($p's < 0.0001$). No significant effect of the Day of encoding was observed on accurate episodic performances (WWW, $36.00 \pm 1.15\%$, $\chi^2(2) = 0.19$, $p > 0.9$). The numbers of

responses for WWW, WWWhich and What were not significantly different from those found in Experiment 1 (Mann–Whitney U -tests; $p > 0.3$, $p > 0.6$, $p > 0.3$, respectively).

3.3.3. Spatio-contextual association recall

The participants accurately associated spatial locations and visual contexts in 2.35 ± 1.06 out of 3 episodes, reflecting 78% correct association. Associations between spatial locations and visual contexts did not significantly depend on context ($\chi^2(2) = 1.88$, $p > 0.08$) or on Odor sets ($U = 47.50$, $p > 0.8$). These results were not significantly different from those found in Experiment 1 (Mann–Whitney U -tests; Cliff, $p > 0.7$; Lavender field, $p > 0.5$; Desert, $p > 0.9$).

3.4. Conclusion

The main goal of Experiment 2 was to increase the number of trials to adapt the experimental procedure for a future fMRI study. The behavioral data showed that the participants had equivalent memory performance and response strategies in Experiments 1 and 2, indicating that multiple presentations of the same odor for recognition and episodic recall did not disturb memory processes. We reached our objective of 15 iterations per condition of interest. Our secondary goal was to swap odorant functions (targets vs. distractors) to test their differential impacts on memory performance. Identical performance in both cases demonstrated that the choice of odorants for target or distractor did not bias the results. In brief, these findings showed that this procedure was successfully adapted to study episodic memory in an fMRI experiment.

4. Discussion

The main goal of this study was to create a novel approach to investigate episodic memories. Until now, human episodic memory was either explored separately from real-life situations or was not fully controlled. In the current work, we proposed an intermediate approach to determine the experimental conditions that best evaluate episodic memory and being ecologically valid. This approach allowed the controlled study of trial-unique free encoding, retention delay, and the retrieval of rich and complex episodes composed of unnamable odors (What) located spatially (Where) within a visual context (Which context). The participants were highly competent at recognizing unfamiliar odors encountered during encoding and at rejecting new ones. When a target odor was recognized, the participants were then able to recall the spatio-contextual environment of the episode in approximately half of the trials, indicating good memory performance regardless of the retention delays of up to 72 h. The repetition of trials, which is required for the use of this paradigm in an fMRI study, did not interfere with the recognition or episodic recall processes.

4.1. Odor recognition

Because episodic recall was cued by an odor, the participants had to accurately perform an odor recognition task before subsequently recalling the spatio-contextual environment associated with the odor. Indeed, the participants were proficient at recognizing target odors that had been freely encoded, after retention delays ranging from 24 h to 72 h, while accurately rejecting distractors. Accuracy, memory scores and correct response confidence were all high, and the participants were not biased toward a conservative or a liberal attitude. These data indicate that our odors were good retrieval cues. The current recognition scores were consistent with those observed in earlier studies, demonstrating that 75–85% of odor recognition were correct after one week of retention delay (Engen and Ross, 1973; Lawless and Cain, 1975; Lawless, 1978) and that memory scores (d'_i) were similar (Rabin and Cain, 1984). Nevertheless, odor recognition performance strongly depends on experimental conditions, and our scores must be evaluated in light of the specificities of our protocol, as described below.

On the one hand, several aspects of our experimental design facilitated our task. First, it has been reported that odor set size and odor similarities both affect odor recognition: a greater number and similarity among odors results in lower scores (Jehl et al., 1994; Schab, 1991). In our approach, odor recognition was promoted by a quite small sample of odors (9 target and 9 distractors), each of which was easily distinguishable. Second, our encoding sessions lasted for 7 min, and we allowed the participants to smell the odors as often as they wished, in contrast to most odor recognition protocols which present the odors only once and never for longer than 30 s. Third, our maximal retention delay was 72 h, which may be considered to be short in comparison with retention delays of up to 1 month in previous studies.

On the other hand, our task was rendered more difficult by several aspects of our experimental design. The first and most important limiting factor was our choice of odors. Indeed, we intentionally selected unfamiliar and largely unidentifiable odors, which is part of olfactory memory specificity in everyday conditions. Although performance in odor recognition is strongly and positively dependent on familiarity, and therefore is dependent on odor-naming ability and consistency (Bhalla et al., 2000; Frank et al., 2011; Jehl et al., 1995, 1997; Larsson, 1997; Lesschaeve and Issanchou, 1996), our choice was guided by a desire to favor the use of perceptual cues and to minimize associations with verbal labels when exploring the olfactory dimension of the episodes. Moreover, we used neutral odors, with no emotional content, whereas evidence suggests that the valence, and more specifically, the unpleasantness of odors, improves the robustness of memories (Larsson et al., 2009). The second aspect concerned our encoding procedure. We used a free encoding, giving the participants no explicit instructions about memory tasks and simply asking them to freely explore the episodes for 7 min. Both simple odors and memories are typically non-intentionally acquired in ordinary life; however, they are incidentally encoded through unique or repeated exposure. When participants are unaware of an impending memory test, they do not develop learning strategies (Schab, 1991), which is in agreement with the definition of episodic memory formation but which also makes the tasks more complex. Finally, odors were presented several times during the retrieval phase, which increased familiarity (Jehl et al., 1995; Delplanque et al., Personal communication). The data from Experiment 2 showed that the repeated presentation of the distractor odors resulted in an increase in false alarms. Repeated presentation apparently increased the distractors' familiarity and thus increased their likelihood of being misidentified as target odors. Nevertheless, multiple presentations of target odors did not impact their recognition, suggesting that

the recognition of target odors was not based on a feeling of familiarity.

In conclusion, despite using odors that were unfamiliar, largely unidentifiable and freely encoded, the participants achieved high recognition scores. These data make odors suitable cues for memory recall in our experimental conditions. Because the participants' globally high abilities at recognizing odors could not account for all of the above-mentioned features of our protocol, we hypothesize that these good performance reflected the episodic nature of our task. When exploring the episodes, the participants were experiencing a new, rich and complex event, greatly resembling the process by which they form a new episodic memory in a real situation, which enhanced the strength of the odor memory trace.

4.2. Episodic retrieval

In contrast to odor recognition memory, odor associative memory has received scant attention in the literature. When studied, this topic only concerns the association of an odor and a single other item. Odor source memory has been investigated by asking participants to explicitly remember either a specific room (Takahashi, 2003) or a specific space on a board (Gilbert et al., 2008; Goodrich-Hunsaker et al., 2009) in which the odors were presented or to remember the gender of the experimenter presenting the odors (Gilbert et al., 2006; Hernandez et al., 2008; Pirogovsky et al., 2007) during the encoding phase. With a limited number of items (from 6 to 16) and a brief retention time (equivalent to the inter-stimuli interval), performance on average varied from chance performance to 83% correct responses, depending upon the experiment. These findings demonstrate the capacity of healthy volunteers to retrieve associations between two items, including an odor. However, the gap between odor source memory and odor episodic memory is wide and the necessity to elaborate new paradigms to investigate episodic memory is crucial.

Our paradigm is the first to explore odor episodic memory. Our behavioral data demonstrate that the participants were able to recall the spatio-contextual environment (composed of both a picture and a spatial location) of episodes cued by odors in approximately half of trials, which is well above the chance level, and with a relatively high confidence level in comparison with inaccurate recognition. This observation suggests that when an association between odors, spatial locations and contexts is encoded, the association forms a meaningful entity for the participants. Incorrect responses were mainly due to the participants' inability to remember both the spatial and contextual environment associated with target odors. Indeed, the spatial and contextual dimensions of environments were highly associated (79% and 78% correct associations in Experiments 1 and 2, respectively), demonstrating that either the participants remembered the entire environment or that they were unable to recall any dimensions associated with the odor.

Current data give an experimental proof of the Proust Phenomenon and are in agreement with autobiographical memory studies showing that odors evoke rich and complex memories (Chu and Downes, 2000, 2002; Herz, 2004). Similarly, in a controlled setting, Aggleton and Waskett (1999) reported that visitors to a museum remembered more details of their visit in the same olfactory context as the one in which they incidentally experienced in the museum many years beforehand. These results demonstrated the effectiveness of odors at reviving late memories that were unintentionally learned. More recently, Yeshurun et al. (2009) showed the privileged brain representation of first olfactory associations. In our paradigm, because the odors were especially unfamiliar, we could assume that most of the participants associated these odors with a spatio-contextual environment for the first time. Therefore, the current high number of episodes recalled in their entirety could also result from the low familiarity of our odors.

Our protocol, which is halfway between conventional laboratory and autobiographical approaches, fills a gap for researchers in the memory domain (McDermott et al., 2009). Other novel approaches to episodic memory have also been developed recently. Milton et al. (2011) used SenseCam, an automatic wearable camera that allows the investigation of recognition memory for daily life events. In this approach, the episodes were complex and autobiographical, but the encoding was explicit, and the memories were not freely recalled. Pause et al. (2010) suggested a protocol founded on the *What, Where, When* concept (Tulving, 1972). Their three episodes consisted of objects (visual stimuli) presented at specific locations (quadrants on a screen) at a specific time (day of sessions). The encoding of episodes was strengthened by a specific context story provided prior to stimuli presentation. The episodes were, however, accordingly sharply semantic and had lost many of their episodic features. Holland and Smulders (2011) also submitted a *What, Where, When* memory task, in which the participants had to remember the locations in which they chose to hide coins on two consecutive days. The two episodes were very similar, with the participants hiding the same coins in the same room, but in different places. Therefore, the *What* and *Where* dimensions of the episodes were subject to reactivation and reconsolidation, which cast their episodic nature into doubt. Our protocol was designed to avoid these drawbacks as much as possible. We deliberately chose to arbitrarily link odors, spatial locations and visual contexts in each episode to limit associative semantic processes during encoding and recall, even though this choice increased the difficulty of the task.

Our protocol is heavily inspired by episodic-like memory tasks used with animals and focused on a content-based description of episodic memory (Clayton et al., 2001; Easton and Eacott, 2008). These approaches do not investigate subjective experiences associated with episodic recall (Tulving, 1983), which are often accepted as peculiar to humans. In humans, conscious recollection implicated in episodic memory is typically studied with the *Remember/Know* paradigm (Yonelinas, 2001). Either participants *remember* the stimulus in its context, the encoding event (i.e., recollection), or they just *know* they have encountered it before (i.e., familiarity). In our protocol, we did not ask the participants about their subjective experiences when they recognized odors and when they recalled their associated environments. Therefore, we could not maintain that conscious recollection occurred. Considering odor recognition, the multiple presentations of the distractor odors enhanced their level of familiarity, and consequently induced a higher rate of inaccurate recognition of target odors, which suggests that odor recognition was partly based on a feeling of familiarity. Larsson et al. (2006) reported that both familiarity and recollection take part in odor recognition. Considering episodic memory of olfactory events, no assumption can be made from our data. Nevertheless, Easton et al. (2012) recently revealed that in *What/Where/Which*, but not in *What/Where/When* episodic tasks, participants had to use recollection to retrieve memory. This finding lends credence to the episodic nature of our protocol, although we still need to test our assertion directly in a future study.

Additionally to the three-dimensional content of the episodic memories, Clayton et al. (2003) argued that these memories must be also integrated, flexible and trial unique. In our case, the episodic memories were unique and contained multidimensional information which the participants form an integrated representation. Indeed, the presentation of the old odors engendered the retrieval of both their contexts and locations in more than 30% of trials, reflecting that an integrated 'what-where-which context' representation had been established. However, flexibility of the episodes is impossible to test with the current protocol and we cannot judge for episodic memory ability to interact with general knowledge.

4.3. Conclusions

To conclude, our current studies first validated our protocol for investigating the memory of olfactory episodes in a fully controlled manner that was as close as possible to real-life situations and demonstrated its reproducibility. Second, we demonstrated our protocol's adaptability to the constraints of an fMRI approach, which will allow us in the future to explore the neural networks implicated in odor recognition memory, which have been seldom investigated (Cerf-Ducastel and Murphy, 2006; Royet et al., 2011; Lehn et al., in press), and the as-yet-unexplored neural bases of odor episodic memory.

Acknowledgments

We would like to thank L. Lecoutre and M. Cart-Tanneur for helpful assistance. This work was supported by research grants from the Région Rhône-Alpes (CIBLE 10 015 772 01) and Sentosphère®.

References

- Aggleton JP, Waskett L. The ability of odours to serve as state-dependent cues for real-world memories: can Viking smells aid the recall of Viking experiences? *Br J Psychol* 1999;90:1–7.
- Bhalla M, Marcus KM, Cornwell JM. Odor recognition and identification: effect of labels over time. *Psychol Rep* 2000;86:565–74.
- Cerf-Ducastel B, Murphy C. Neural substrates of cross-modal olfactory recognition memory: an fMRI study. *Neuroimage* 2006;31:386–96.
- Chu S, Downes JJ. Odour-evoked autobiographical memories: psychological investigations of proustian phenomena. *Chem Senses* 2000;25:111–6.
- Chu S, Downes JJ. Proust nose best: odors are better cues of autobiographical memory. *Mem Cognit* 2002;30:511–8.
- Clayton NS, Bussey TJ, Dickinson A. Can animals recall the past and plan for the future? *Nat Rev Neurosci* 2003;4:685–91.
- Clayton NS, Griffiths DP, Emery NJ, Dickinson A. Elements of episodic-like memory in animals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:1483–91.
- Conover WJ. Practical non-parametric statistics. New York: Wiley and Sons; 1980.
- Conover WJ. Practical non parametric statistics. New York: John Wiley Inc; 1971.
- Daselaar SM, Veltman DJ, Rombouts SA, Raaijmakers JG, Jonker C. Neuroanatomical correlates of episodic encoding and retrieval in young and elderly subjects. *Brain* 2003;126:43–56.
- Delplanque S, Coppin G, Bloesch L, Cayeux I, Sander D. Better the devil you know? Mere exposure effect depends on an odour's initial pleasantness. *Personal communication*.
- Donaldson DI, Wheeler ME, Petersen SE. Remember the source: dissociating frontal and parietal contributions to episodic memory. *J Cogn Neurosci* 2010;22:377–91.
- Eacott MJ, Easton A. Episodic memory in animals: remembering which occasion. *Neuropsychologia* 2010;48:2273–80.
- Easton A, Eacott MJ. A new working definition of episodic memory: replacing "when" with "which". In: Dere E, Easton A, Nadel L, Huston JP, editors. *Handbook of episodic memory*. Dusseldorf: Elsevier; 2008. p. 185–96.
- Easton A, Webster LA, Eacott MJ. The episodic nature of episodic-like memories. *Learn Mem* 2012;19:146–50.
- Engen T, Ross BM. Long-term memory of odors with and without verbal descriptions. *J Exp Psychol* 1973;100:221–7.
- Fink GR, Markowitsch HJ, Reinkemeier M, Bruckbauer T, Kessler J, Heiss WD. Cerebral representation of one's own past: neural networks involved in autobiographical memory. *J Neurosci* 1996;16:4275–82.
- Frank RA, Rybalsky K, Brearton M, Mannea E. Odor recognition memory as a function of odor-naming performance. *Chem Senses* 2011;36:29–41.
- Friedman WJ. The meaning of 'time' in episodic memory and mental time travel. *Behav Brain Sci* 2007;30:323.
- Gilbert PE, Pirogovsky E, Ferdon S, Brushfield AM, Murphy C. Differential effects of normal aging on memory for odor-place and object-place associations. *Exp Aging Res* 2008;34:437–52.
- Gilbert PE, Pirogovsky E, Ferdon S, Murphy C. The effects of normal aging on source memory for odors. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2006;61:P58–60.
- Goddard L, Pring L, Felmingham N. The effects of cue modality on the quality of personal memories retrieved. *Memory* 2005;13:79–86.
- Goodrich-Hunsaker NJ, Gilbert PE, Hopkins RO. The role of the human hippocampus in odor-place associative memory. *Chem Senses* 2009;34:513–21.
- Hernandez RJ, Bayer ZC, Brushfield AM, Pirogovsky E, Murphy C, Gilbert PE. Effect of encoding condition on source memory for odors in healthy young and older adults. *Gerontology* 2008;54:187–92.
- Herz RS. A naturalistic analysis of autobiographical memories triggered by olfactory visual and auditory stimuli. *Chem Senses* 2004;29:217–24.
- Herz RS, Cupchik GC. The emotional distinctiveness of odor-evoked memories. *Chem Senses* 1995;20:517–28.

- Herz RS, Eliassen J, Beland S, Souza T. Neuroimaging evidence for the emotional potency of odor-evoked memory. *Neuropsychologia* 2004;42:371–8.
- Holland SM, Smulders TV. Do humans use episodic memory to solve a What-Where-When memory task? *Anim Cogn* 2011;14:95–102.
- Janata P. The neural architecture of music-evoked autobiographical memories. *Cereb Cortex* 2009;19:2579–94.
- Jehl C, Royet JP, Holley A. Odor discrimination and recognition memory as a function of familiarization. *Percept Psychophys* 1995;57:1002–11.
- Jehl C, Royet JP, Holley A. Role of verbal encoding in short- and long-term odor recognition. *Percept Psychophys* 1997;59:100–10.
- Jehl C, Royet JP, Holley A. Very short term recognition memory for odors. *Percept Psychophys* 1994;56:658–68.
- Jiang T, Soussignan R, Rigaud D, Martin S, Royet JP, Brondel L, et al. Alliesthesia to food cues: heterogeneity across stimuli and sensory modalities. *Physiol Behav* 2008;95:464–70.
- Jonsson FU, Olsson MJ. Olfactory metacognition. *Chem Senses* 2003;28:651–8.
- Konishi S, Wheeler ME, Donaldson DI, Buckner RL. Neural correlates of episodic retrieval success. *Neuroimage* 2000;12:276–86.
- Koriat A, Goldsmith M. Monitoring and control processes in the strategic regulation of memory accuracy. *Psychol Rev* 1996;103:490–517.
- Larsson M, Oberg-Blavarg C, Jonsson FU. Bad odors stick better than good ones: olfactory qualities and odor recognition. *Exp Psychol* 2009;56:375–80.
- Larsson M, Oberg C, Backman L. Recollective experience in odor recognition: influences of adult age and familiarity. *Psychol Res* 2006;70:68–75.
- Larsson M, Willander J. Autobiographical odor memory. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1170:318–23.
- Larsson M. Semantic factors in episodic recognition of common odors in early and late adulthood: a review. *Chem Senses* 1997;22:623–33.
- Lawless H, Cain WS. Recognition memory for odors. *Chem Senses* 1975;1:331–7.
- Lawless H, Engen T. Associations to odors: interference, mnemonics, and verbal labeling. *J Exp Psychol Hum Learn* 1977;3:52–9.
- Lawless HT. Recognition of common odors, pictures, and simple shapes. *Percept Psychophys* 1978;24:493–5.
- Lehn H, Kjonigsen L, Kjelvik G, Haberg A. Hippocampal involvement in retrieval of odors vs. object memories. *Hippocampus*, in press, <http://dx.doi.org/10.1002/hipo.22073>
- Lesschaeve I, Issanchou S. Effects of panel experience on olfactory memory performance: influence of stimuli familiarity and labeling ability of subjects. *Chem Senses* 1996;21:699–709.
- Levine B, Turner GR, Tisserand D, Hevenor SJ, Graham SJ, McIntosh AR. The functional neuroanatomy of episodic and semantic autobiographical remembering: a prospective functional MRI study. *J Cogn Neurosci* 2004;16:1633–46.
- Lockhart RS, Murdock BB. Memory and the theory of signal detection. *Psychol Bull* 1970;74:100–9.
- Maquet P. The role of sleep in learning and memory. *Science* 2001;294:1048–52.
- McDermott KB, Szpunar KK, Christ SE. Laboratory-based and autobiographical retrieval tasks differ substantially in their neural substrates. *Neuropsychologia* 2009;47:2290–8.
- Miles AN, Berntsen D. Odour-induced mental time travel into the past and future: do odour cues retain a unique link to our distant past? *Memory* 2011;19:930–40.
- Milton F, Muhlert N, Butler CR, Smith A, Benattayallah A, Zeman AZ. An fMRI study of long-term everyday memory using SenseCam. *Memory* 2011;19:733–44.
- Nadel L, Campbell J, Ryan L. Autobiographical memory retrieval and hippocampal activation as a function of repetition and the passage of time. *Neural Plast* 2007;2007:90472.
- Pause BM, Jungbluth C, Adolph D, Pietrowsky R, Dere E. Induction and measurement of episodic memories in healthy adults. *J Neurosci Methods* 2010;189:88–96.
- Piolino P, Giffard-Quillon G, Desgranges B, Chetelat G, Baron JC, Eustache F. Re-experiencing old memories via hippocampus: a PET study of autobiographical memory. *Neuroimage* 2004;22:1371–83.
- Pirogovsky E, Gilbert PE, Jacobson M, Peavy G, Wetter S, Goldstein J, et al. Impairments in source memory for olfactory and visual stimuli in preclinical and clinical stages of Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007;29:395–404.
- Plailly J, Luangraj N, Nicklaus S, Issanchou S, Royet JP, Sulmont-Rosse C. Alliesthesia is greater for odors of fatty foods than of non-fat foods. *Appetite* 2011;57:615–22.
- Proust M. Du côté de chez Swann. Paris: Grasset, B; 1913.
- Rabin MD, Cain WS. Odor recognition: familiarity, identifiability, and encoding consistency. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1984;10:316–25.
- Royet JP, Morin-Audebrand L, Cerf-Ducastel B, Haase L, Issanchou S, Murphy C, et al. True and false recognition memories of odors induce distinct neural signatures. *Front Hum Neurosci* 2011;5:65.
- Schab FR. Odor memory: taking stock. *Psychol Bull* 1991;109:242–51.
- Snodgrass JG, Corwin J. Pragmatics of measuring recognition memory: applications to dementia and amnesia. *J Exp Psychol Gen* 1988;117:34–50.
- Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 2005;437:1272–8.
- Takahashi M. Recognition of odors and identification of sources. *Am J Psychol* 2003;116:527–42.
- Tulving E. Elements of episodic memory. Oxford: Clarendon Press; 1983.
- Tulving E. Episodic and semantic memory. In: Tulving E, Donaldson W, editors. *Organisation of memory*. New York: Academic Press; 1972.
- van der Helm E, Gujar N, Nishida M, Walker MP. Sleep-dependent facilitation of episodic memory details. *PLoS One* 2011;6:e27421.
- Watanabe T, Yagishita S, Kikyo H. Memory of music: roles of right hippocampus and left inferior frontal gyrus. *Neuroimage* 2008;39:483–91.
- Wilson KV. A distribution-free test of analysis of variance hypotheses. *Psychol Bull* 1956;53:96–101.
- Winer BJ, Brown DR, Michels KM. Statistical principles in experimental design. New York: McGraw-Hill; 1991.
- Yeshurun Y, Lapid H, Dudai Y, Sobel N. The privileged brain representation of first olfactory associations. *Curr Biol* 2009;19:1869–74.
- Yonelinas AP. Components of episodic memory: the contribution of recollection and familiarity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:1363–74.

**IV- QUELS PROCESSUS
MNÉSQUES SOUS-TENDENT LE
RAPPEL ÉPISODIQUE INDICÉ
PAR DES ODEURS ?**

LES EFFETS DES ÉMOTIONS SUR L'EXACTITUDE DU RAPPEL ÉPISODIQUE

Cette étude a été menée avec Jean-Pierre Royet, Nadine Ravel, Marc Thévenet, Samuel Garcia et Jane Plailly de notre laboratoire. ALS, NR, JPR et JP ont conçu l'étude et écrit l'article ; ALS, JPR et JP ont analysé les résultats ; MT a créé le dispositif expérimental ; SG et ALS ont élaboré les scripts d'analyses des données. L'article a été publié en 2014 dans le journal « Frontiers in Behavioral Neurosciences » (Saive et al., 2014b).

1. Introduction

« Les souvenirs émotionnels sont au cœur de notre histoire personnelle. [...] Ils occupent souvent une place privilégiée dans notre mémoire. » (LaBar & Cabeza, 2006).

Les souvenirs personnels émotionnels sont connus pour être particulièrement persistants et vivides en mémoire (pour revue; Berntsen and Rubin 2002). C'est le cas du souvenir éclair (ou « Flashbulb Memory » en anglais) qui correspond au souvenir des circonstances dans lesquelles on apprend un événement surprenant chargé émotionnellement (*e.g.*, l'attaque meurtrière du journal Charlie Hebdo en début d'année 2015). Le caractère robuste et vivide des souvenirs émotionnels est également retrouvé en mémoire de laboratoire, impliquant des stimuli divers, comme des mots, des images ou des phrases (Kleinsmith & Kaplan, 1963; Bradley et al., 1992; Cahill & McGaugh, 1995).

Il existe un lien étroit entre olfaction, émotion et mémoire. Les souvenirs personnels indicés par des odeurs sont plus émotionnels que les souvenirs indicés par d'autres modalités sensorielles (Herz & Cupchik, 1992; Goddard et al., 2005; Willander & Larsson, 2007). De plus, les odeurs génèrent une réponse émotionnelle plus forte que les sons ou les images, manifestée par une activation plus forte de l'amygdale (Royet et al., 2000). Malgré ces caractéristiques, l'influence des émotions générées par les odeurs sur les processus de mémoire épisodique n'est pas encore étudiée.

Le but de cette étude est double. Elle consiste premièrement à étudier les processus mnésiques sous-tendant le rappel de souvenirs épisodiques indicés par des odeurs. Deuxièmement, elle questionner l'influence des émotions générées par les odeurs sur les performances de mémoire épisodiques.

2. Matériel & méthodes

Pour réaliser cette étude, nous avons adapté la tâche décrite dans le chapitre précédent (Saive et al., 2013) permettant l'encodage d'épisodes complexes et leur rappel indicé par des odeurs. Certaines caractéristiques du protocole expérimental diffèrent de la version précédente et sont précisées ici.

2.1. Description des épisodes

Trois épisodes multidimensionnels différents sont créés. Chaque épisode est composé de 3 odeurs (« *Quoi* »), associées de façon arbitraire à 3 emplacements précis (« *Où* ») dans un contexte visuel donné (« *Quel contexte* »).

Les odorants « Quoi » : Dix-huit odorants neutres, peu familiers, iso-intenses, mais distinguables, sont présentés à l'aide d'un olfactomètre à 20 voies, développé dans notre laboratoire (Figure 24) (adapté de Sezille et al. 2013). Cet appareil garantit une diffusion contrôlée des odeurs, synchronisée sur la respiration. Les odorants, non dilués, sont absorbés par des granules microporeux, placés dans des tubes en U en Pyrex®. L'air odorisé brut est dilué avec de l'air pur dans une tête de mélange en polytétrafluoroéthylène, présentant une voie par odeur. L'air odorisé dilué est ensuite envoyé jusqu'aux narines des participants par des tubes attachés à des canules nasales qui permettent l'enregistrement de la respiration à l'aide d'un capteur de débit. Le débit d'air est fixé est à 3 l/min et les odeurs sont envoyées pendant 4.5 s.

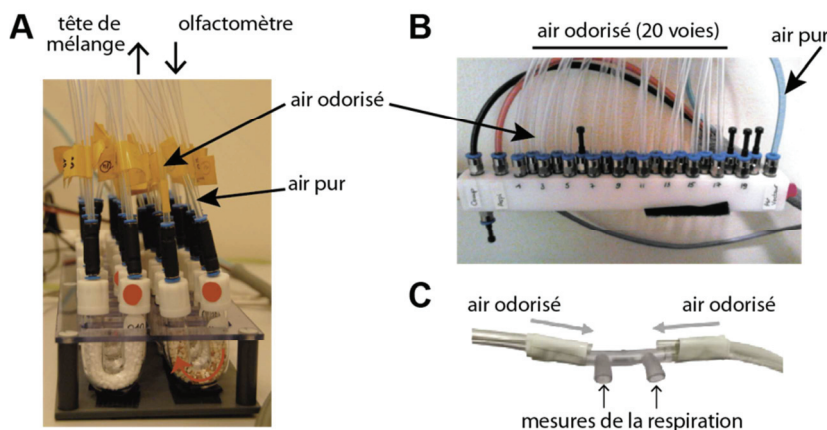


Figure 23. Olfactomètre. A) Tubes en U. B) Tête de mélange. C) Canules nasales.

Les environnements spatiaux « Où » et contextuels « Quel contexte » :

Trois paysages (une falaise, un champ de lavande et un désert) constituent les contextes visuels dans lesquels sont représentés 9 emplacements symbolisés par des cercles.

Pour chaque contexte, trois cercles orange sont associés à des odeurs et 6 cercles gris sont sans odeurs.

Les odeurs sont envoyées aux participants quand ils cliquent sur un cercle orange. La couleur des cercles et la nature des odeurs diffèrent entre les contextes.

2.2. Procédure expérimentale

Vingt-cinq participants ont participé à cette étude (13 femmes ; âge : 21.4 ± 2.1). L'expérience est composée de trois sessions d'encodage les 3 premiers jours et d'une phase de rappel, le quatrième jour (Figure 24).

Les sessions d'encodage : Chaque jour, les participants découvrent un épisode nouveau pendant 7 min. Ils ont pour instructions de faire attention aux détails du contexte visuel, aux cercles affichés à l'écran et aux odeurs. Aucune instruction de mémorisation n'est donnée pour ne pas biaiser l'encodage ou favoriser l'utilisation de stratégies de mémorisation.

La session de rappel : Le rappel des épisodes est réparti en 3 blocs de 24 essais (15 odeurs cibles et 9 distractrices). Au début de chaque essai, après 3 s de repos, les participants perçoivent une odeur et déterminent s'ils l'ont sentie pendant l'encodage (« Oui », « Non »). Quand ils reconnaissent l'odeur, ils doivent ensuite se rappeler de l'ensemble de l'épisode qui

lui était associé, sans aide. Passé 20 s, les participants disposent de 10 s pour reconstituer l'épisode en choisissant un contexte visuel parmi les 3 présentés, puis un emplacement parmi les 9 possibles. Quand les participants ne reconnaissent pas l'odeur, ils se reposent jusqu'à l'essai suivant.

A la fin de la tâche de rappel épisodique, les participants sentent à nouveau les 18 odeurs et évaluent leur intensité, familiarité et hédonicité grâce à des échelles bornées non graduées. L'échelle d'hédonicité est divisée en deux parties (plaisance et déplaisance) par la valeur « neutre ». Les évaluations sont *a posteriori* transformées en scores compris entre 0 et 10.

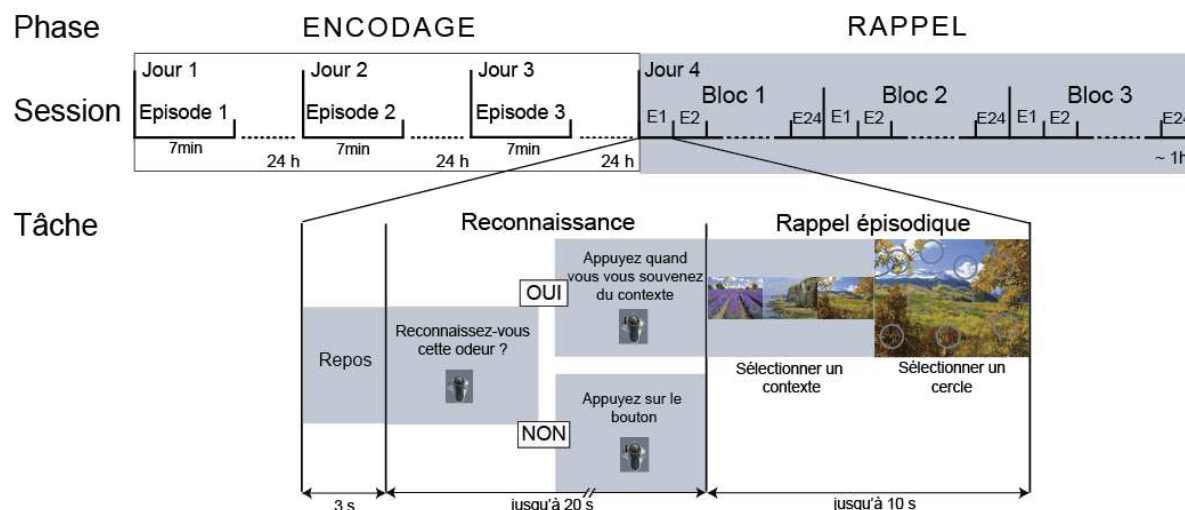


Figure 24. Protocole expérimental. A) Contextes visuels. B) Déroulement des sessions d'encodage et de rappel des épisodes. E, Essai.

3. Principaux résultats

3.1. Les performances de rappel épisodique

Les participants sont très performants pour reconnaître correctement les odeurs cibles et se souvenir de l'environnement spatial et contextuel qui leur est associé (Figure 25A). Seules les performances de rappel complet (WWW) ou partiel (WWhich) sont significativement supérieures au niveau de la chance. Ainsi, soit les participants sont capables de rappeler entièrement ou partiellement un épisode grâce à la reconnaissance d'une odeur, soit l'odeur n'évoque aucun souvenir et ils répondent au hasard (What).

Plus les réponses sont correctes, plus les participants répondent rapidement (Figure 25B). De manière intéressante, c'est le temps entre la perception et la reconnaissance de l'odeur qui varie en fonction de la véracité du rappel épisodique et non pas le temps entre la reconnaissance et le rappel épisodique. Ce résultat suggère que, lorsque les dimensions de l'épisode sont étroitement liées, le processus de rappel épisodique correct est alors confondu avec le processus de reconnaissance, et commence dès la perception de l'odeur.

3.2. L'influence des émotions

Les deux odeurs les moins plaisantes, les deux odeurs les plus neutres et les deux odeurs les plus plaisantes sont sélectionnées pour chaque participant. Grâce à ces catégories

d'odeurs, nous étudions l'influence des émotions portées par les odeurs sur les performances mnésiques (Figure 25C). Pour la reconnaissance des odeurs, les odeurs les plus plaisantes et les plus déplaisantes sont mieux reconnues que les odeurs les plus neutres. Pour le rappel épisodique, seul le rappel entier et correct de l'épisode est modulé par les émotions : les odeurs les plus plaisantes et le plus déplaisantes favorisent le rappel correct des épisodes par rapport aux odeurs neutres.

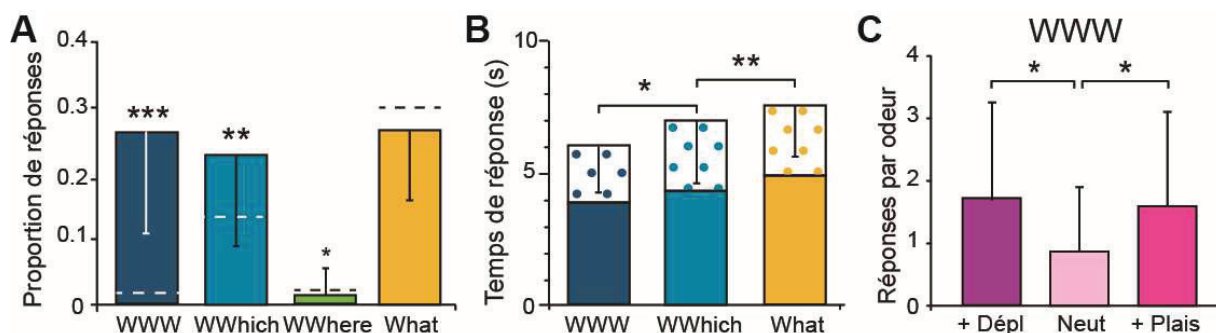


Figure 25. Le rappel épisodique. A) Proportions moyennes des réponses épisodiques (WWW, WWWhich, WWWhere et What). Le niveau de la chance est représenté en pointillé. B) Temps de réponse moyens de chaque réponse (les réponses WWWhere ne sont pas incluses dans les analyses du fait de leur trop faible occurrence). Le temps entre la perception de l'odeur et la reconnaissance est représenté en couleur et le temps entre la reconnaissance et le rappel épisodique est représenté par les ronds sur fond blanc. C) Nombre moyen de WWWs en fonction de la catégorie hédonique des odeurs : les plus déplaisantes (+ Dépl), neutres (Neut) et les plus plaisantes (+ Plais). Les barres verticales représentent les déviations standards (SD) ; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

4. Conclusion

Cette étude confirme les bonnes capacités des participants à encoder librement des épisodes complexes et à les rappeler ultérieurement. Notre approche permet d'étudier les processus mnésiques en fonction de la véracité du rappel épisodique. Ainsi, quand l'association entre l'odeur et son environnement spatial et contextuel est forte, la perception de l'odeur déclenche à elle seule le rappel de tout l'épisode. L'étape intermédiaire de reconnaissance de l'odeur fait alors partie intégrante du rappel épisodique. A l'inverse, quand l'association entre les trois dimensions est faible, les processus de rappel épisodique et de reconnaissance seraient alors distincts. De plus, les émotions générées par les odeurs influencent ces processus mnésiques. Les émotions générées par les odeurs, quelles que soient leur valence, renforcent la mémoire de l'odeur et de ses associations et ainsi favorisent le rappel épisodique correct.

ARTICLE 2



A unique memory process modulated by emotion underpins successful odor recognition and episodic retrieval in humans

Anne-Lise Saive*, Jean-Pierre Royet, Nadine Ravel, Marc Thévenet, Samuel Garcia and Jane Plailly

Lyon Neuroscience Research Center, CNRS UMR 5292 - INSERM U1028 - University Lyon1, Lyon, France

Edited by:

Donald A. Wilson, New York
University School of Medicine, USA

Reviewed by:

Max L. Fletcher, University of
Tennessee Health Science Center,
USA

Yaara Yeshurun, Princeton
University, USA

*Correspondence:

Anne-Lise Saive, Lyon Neuroscience
Research Center, CNRS UMR 5292 -
INSERM U1028 - University Lyon1,
50 Avenue Tony Garnier,
69366 Lyon, France
e-mail: anne-lise.saiave@
olfac.univ-lyon1.fr

We behaviorally explore the link between olfaction, emotion and memory by testing the hypothesis that the emotion carried by odors facilitates the memory of specific unique events. To investigate this idea, we used a novel behavioral approach inspired by a paradigm developed by our team to study episodic memory in a controlled and as ecological as possible way in humans. The participants freely explored three unique and rich laboratory episodes; each episode consisted of three unfamiliar odors (What) positioned at three specific locations (Where) within a visual context (Which context). During the retrieval test, which occurred 24–72 h after the encoding, odors were used to trigger the retrieval of the complex episodes. The participants were proficient in recognizing the target odors among distractors and retrieving the visuospatial context in which they were encountered. The episodic nature of the task generated high and stable memory performances, which were accompanied by faster responses and slower and deeper breathing. Successful odor recognition and episodic memory were not related to differences in odor investigation at encoding. However, memory performances were influenced by the emotional content of the odors, regardless of odor valence, with both pleasant and unpleasant odors generating higher recognition and episodic retrieval than neutral odors. Finally, the present study also suggested that when the binding between the odors and the spatio-contextual features of the episode was successful, the odor recognition and the episodic retrieval collapsed into a unique memory process that began as soon as the participants smelled the odors.

Keywords: episodic memory, recognition memory, encoding, olfaction, visuospatial context, emotion, breathing, human

INTRODUCTION

Human episodic memory is the memory that permits the conscious re-experience of specific personal events from the past (Tulving, 1972, 1983) and is associated with a feeling of mental time travel (Tulving, 2001, 2002). Because the investigation of this ability in animals is controversial, content-based approaches have been developed that focus on the different types of information stored in memory: *What* happened, *Where* and *When* (Clayton and Dickinson, 1998; Griffiths and Clayton, 2001; Babb and Crystal, 2006; Crystal, 2009). Subsequently, based on human phenomenological experiences of event recall, Easton and Eacott (2008; Eacott and Easton, 2010) enriched this refined definition of episodic memory. They widened its third dimension, replacing the temporal dimension with the specific occasion or context in which the event occurred, thereby leading to a “*What, Where, Which occasion, or Which context*” definition. The authors considered episodic memory as a “snapshot” of an episode in which

time can form a part of the context but is not the only contextual marker. Emotion, semantic knowledge, the visual scene, or auditory and olfactory environments can also define the context of the episode. For example, when you remember the last time you went to a restaurant, you can recall where and when it was, as well as the occasion for which you were there, with whom, what you ate, and if you had a good evening. Importantly, these approaches did not consider the memory in terms of autonoetic consciousness, and therefore, were referred to as episodic-like memory (Clayton and Dickinson, 1998; Clayton et al., 2003).

In humans, two approaches are usually used to study past event retrieval. In the *ecological* approach, experimenters test autobiographical memory by interrogating participants about real-life memories encoded in their past (Fink et al., 1996; Levine et al., 2004; Piolino et al., 2004; Nadel et al., 2007; Janata, 2009). This approach is quite ecological because it is close to real-life recall, but the veracity of the recalled events cannot be controlled for. In the *laboratory-based* approach, experimenters test the memorization of artificial episodes created in the laboratory using recognition tasks (Konishi et al., 2000; Daselaar et al., 2003; Donaldson et al., 2010; Royet et al., 2011; Herholz et al., 2012), thereby permitting control of the encoding conditions, the retention time and the veracity of the retrieval. However, the information to

Abbreviations: CR, Correct rejection; FA, False alarm; WWW, Retrieval of the three dimensions (*What, Where, Which context*) of the episode; WWhich, Retrieval of the *What* and *Which context* dimensions of the episode; WWhere, Retrieval of the *What* and *Where* dimensions of the episode; What, Retrieval of the *What* dimension of the episode

be remembered is often one-dimensional (e.g., *What*) and is therefore poor in comparison with a real-life episode. To limit the drawbacks of such methods, new *laboratory-ecological* approaches halfway between these two traditional methods have recently been devised to explore human episodic memory (Pause et al., 2010, 2013; Holland and Smulders, 2011; Milton et al., 2011; Saive et al., 2013). We proposed such an intermediate approach that was deeply inspired by tasks developed to study episodic-like memory in animals to determine the experimental conditions that best evaluate episodic memory while remaining ecologically valid (Saive et al., 2013). This approach allowed the controlled study of trial-unique free encoding, retention delay and the retrieval of rich and complex episodes composed of unnamable odors (*What*) located spatially (*Where*) within a visual context (*Which* context).

Phenomenologically, olfaction, memory and emotion are closely linked. Odors are particularly evocative reminders of past events. Among all sensorial stimuli, odors trigger more vivid and emotional memories (Hinton and Henley, 1993; Herz and Cupchik, 1995; Chu and Downes, 2002; Larsson et al., 2009). This phenomenon can be explained because the functions of olfaction, memory and emotion involve anatomically tight brain areas. The primary olfactory cortex includes the piriform-periamygdaloid cortex, which gives way gradually to the lateral entorhinal cortex. From these areas, the olfactory signal is respectively transmitted to the amygdala and to the CA1 of the hippocampus (Price, 1973; De Olmos et al., 1978; Shipley and Reyes, 1991) before being sent to the secondary olfactory cortices, the orbitofrontal and insular cortices. Therefore, from its birth in the olfactory epithelium, the olfactory signal is relayed through two or three neurons to the brain structures critical for emotion and memory (for review, Eichenbaum, 2000; Sergerie et al., 2008). Despite some consensus on odor pleasantness especially for very pleasant and very unpleasant odors (Moncrieff, 1966), the emotion generated by odors can greatly differ between individuals (Ferdenzi et al., 2013). The differences in emotional responses to odors can result from variations in genetic backgrounds (Keller et al., 2007) but likely mainly result from differences in personal experience (Engen, 1991; Robin et al., 1998; Herz, 2001; Herz et al., 2004). The association between an odor and the emotional content in which it occurs determines its future hedonic tone and explains why the same odor can be perceived as either pleasant or unpleasant.

The objective of the current study was first to investigate the cognitive processes of episodic memory by combining in an original way the laboratory and autobiographical approaches. Second, it was to test the still-unexplored hypothesis that the emotion carried by odors facilitates the memory of specific unique events. To investigate this idea, we adapted our episodic memory task and addressed the episodic retrieval of episodes comprising three different odors positioned at specific locations within a visual context to create rich multidimensional episodes (Saive et al., 2013). To identify the differential influence of emotion on episodic memory, we tested the effects of emotion carried by odors on the behavioral and physiological responses of the participants during encoding and retrieval.

MATERIALS AND METHODS

PARTICIPANTS

Twenty-five healthy participants [13 women; age: 21.4 ± 2.1 years (mean \pm standard deviation)] consented to participate in the experiment. All participants were right-handed and reported normal senses of smell and no visual impairments. They provided written informed consent as required by the local Institutional Review Board in accordance with French regulations for biomedical experiments with healthy volunteers [Ethical Committee of CPP Sud-Est IV (CPP 11/007), ID RCB: 2010-A-01529-30, January 25, 2011] and received financial compensation. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

STIMULI AND MATERIALS

Odorants

Eighteen odorants consisting of essential oils and single or mixtures of monomolecular chemical compounds were selected *a priori* based on their distinctiveness and relatively low identifiability and familiarity. The odorants were subdivided into two sets (Sets 1 and 2) of nine odors each. Set 1 was composed of butanol, calone, carrot, cis-3-hexenyl salicylate, dihydromyrcenol, methyl octine carbonate, musk, rosemarel and stemone. Set 2 was composed of allyl amyl glycolate, basil, birch oil, citronellol, ethyl acetyl acetate, linalyl acetate, rose oxide, styrallyl acetate and tobacco.

The odorants were presented using a 20-channel computer-controlled olfactometer adapted from an olfactometer previously described by Sezille et al. (2013). Briefly, this odor diffusion system was developed to synchronize odorous stimuli with breathing. Undiluted odorants were contained in a 10-ml U-shaped Pyrex® tube (VS Technologies, France) filled with odorized microporous substances. Odorized airflows and air carrier were sent to and mixed in a homemade mixing head made of polytetrafluoroethylene and connected to the nostrils. The participant's respiratory signal was acquired using a nasal cannula and was used to trigger the odor stimulation through an airflow sensor. The airflow rate was set at 3 l/min, and the odorants were delivered over 4 s.

Spatio-contextual environment

The spatio-contextual environment was presented within the experimental setup previously described by Saive et al. (2013), but modified for the present study. Three landscape pictures presented full-screen (1280×1024 pixels, 72 dpi) constituted the visual contexts (a coastal cliff, a lavender field and a mountain landscape; **Figure 1A**). For each of the three contexts, circles symbolized nine spatial locations: 6 were colored in gray, and 3 were colored in orange. When the circle was orange, it was associated with an odor; otherwise, it was gray. All spatial locations of the orange circles and all odors differed between the contexts.

Multidimensional episodes

Three multidimensional episodes were created, which were each composed of three odors (*What*) associated with specific locations (*Where*) within a given visual context (*Which* context). Three multidimensional episodes were created, which were each composed of three odors (*What*) associated with specific

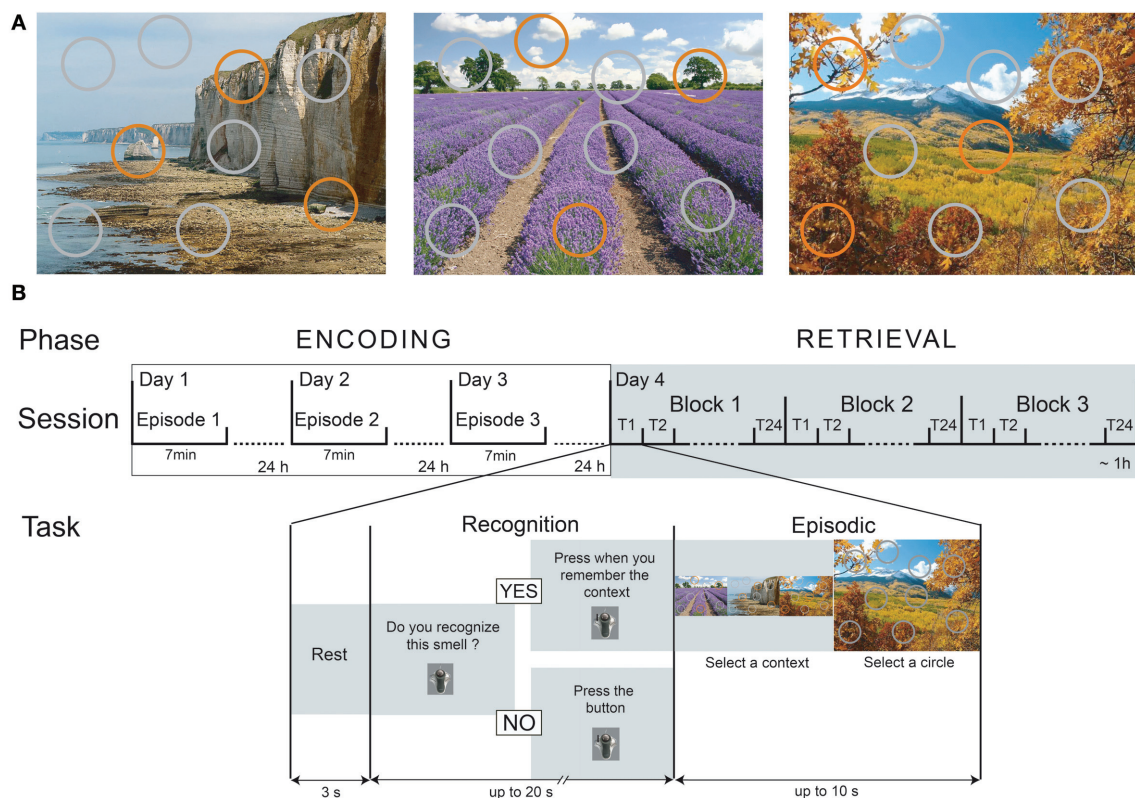


FIGURE 1 | Episodic-memory task design. (A) The three spatio-contextual environments of the episodes. Orange circles represent the spatial locations associated with an odor. (B) The temporal course of the encoding and retrieval sessions. During the

encoding, the participants discovered one episode per day over 3 days. On the fourth day, the memory of the episodes was tested using an odor-recognition task followed for the “Yes” trials by an episodic memory retrieval. T, Trial.

locations (Where) within a given visual context (Which context). To limit associative semantic processes, the odors, spatial locations and visual context were arbitrary linked.

An in-house LabView software (version 8.6 or higher) controlled the presentation of odors, pictures and circles and recorded the participants’ responses and breathing throughout the experiment. The participants were requested to breathe normally and avoid sniffing behaviors (Figure 2). To interact with the software, the participants used a trackball (Kensington, Redwood Shores, CA, USA). When the participants clicked on a circle, the odor stimulus was delivered at the beginning of the subsequent expiration, enabling the odor to be perceived at the beginning of the next inspiration (on average 2 s later). The volume, amplitude and duration of each inspiratory cycle were recorded, and the respiratory frequency was calculated.

EXPERIMENTAL PROCEDURE

The experimental procedure consisted of four sessions performed over the course of 4 successive days. The first three sessions were used for encoding, and the retrieval occurred in the fourth session (Figure 1B). A full night of sleep followed each of the encoding sessions to promote consolidation and to reduce interference (Maquet, 2001; Stickgold, 2005). Participants completed the four sessions at the same time of the day to limit the differential

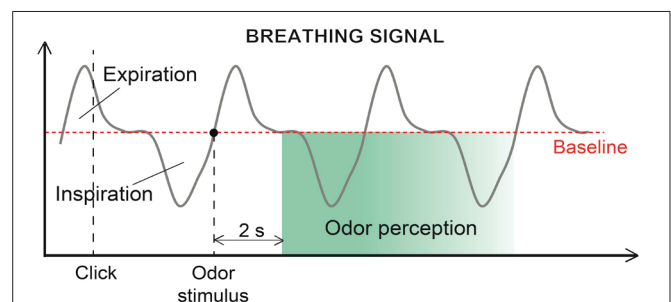


FIGURE 2 | Breathing signal. Course of a typical breathing signal depicting successive expirations and inspirations. The odor was sent at the beginning of the participant’s expiration to ensure odor perception at the beginning of the next inspiration, which occurred approximately 2 s later (in green, period of odor perception, fading with time).

influence of internal states (hunger, satiety) on olfactory and cognitive processes between sessions (Jiang et al., 2008; Plailly et al., 2011).

There were two groups of participants: G1 and G2. For G1, the Set1 odorants were defined as the targets, and the Set2 odorants were defined as the distractors. For G2, the Set2 odorants were defined as the targets, and the Set1 odorants were defined as the distractors.

Encoding

During encoding, the participants freely discovered one episode per day for 7 min (Figure 1B). They were asked to explore all dimensions of the episode as much as possible by paying attention to the background picture, the circles superimposed on this background, and the odors that are delivered when clicking on the orange circles. No memorization instruction was given, thereby ensuring free encoding, similar to what arises in real-life situations. The participants were only informed that they would be questioned about their perception of the episodes on the fourth day. The order of the three episodes was randomized between the participants.

Retrieval

Retrieval was performed on the fourth day. The session consisted of three blocks of 24 trials, and each block corresponded to the presentation of 15 target odors and 9 distractor odors. Each target odor was presented five times, and each distractor odor was presented three times. For a given block, the target and distractor odors were presented in a pseudorandom order such that two presentations of the same odor were separated by at least two trials. The odor presentation order was counterbalanced between the participants.

Each trial began with an odor recognition task (Figure 1B). The participants were presented the odors and had to determine whether they recognized the smell (“Do you recognize this smell?”) as having been previously presented during the encoding. Two situations could happen. 1) If the participants responded “Yes,” they were then asked to retrieve the entire episode associated with the odorant and to press on the trackball if they succeeded in less than 20 s after the odor was sent (“Press when you remember the context”). After this delay, they were given up to 10 s to choose both the accurate visual context and the exact location of the odor by selecting one of the three pictures, followed by one of the nine circles. A response was considered correct when the participants selected both the accurate context and the specific location previously associated with the odor during the encoding. 2) If the participants responded “No,” they had to press on the trackball (“Press the button”) and rest until the next trial.

Following this retrieval task, the strength of the association between the spatial location and the visual context of an event was tested. The participants had to recall the three locations (orange circles) associated with the odors in every visual context during the encoding.

Rating of odor intensity, pleasantness, and familiarity

At the end of the experiment, the participants were asked to rate the odorants in terms of intensity, pleasantness and familiarity using non-graduated scales. The pleasantness scale was divided into two equal parts by a “neutral” value separating the ratings of unpleasantness and pleasantness. The intensity, pleasantness and familiarity ratings were *a posteriori* transformed into scores from 0 to 10.

DATA ANALYSIS

Encoding

For each participant, the number of clicks was computed per odor. For each odor, the time periods between two consecutive

clicks (delay) were measured, and the mean delay was then determined. The time window between the two clicks served as the time frame for the analyses of breathing parameters (e.g., the volume, amplitude and duration of the inspiratory cycles and the respiratory frequency). The influence of the odor characteristics (intensity, pleasantness and familiarity) on the behavioral and physiological (breathing) data was tested. The relationship between the encoding and the retrieval was investigated by analyzing the behavioral and physiological data during the encoding as a function of the subsequent memory performances.

Retrieval

Recognition memory performance was assessed using parameters from the signal detection theory (Lockhart and Murdock, 1970). From the experimental conditions (target vs. distractor) and the participants’ behavioral responses (“Yes” vs. “No”), four response categories were defined: Hit and Miss occurred when the target items were accurately recognized or incorrectly rejected, respectively, and correct rejection (CR) and false alarm (FA) occurred when the distractor items were correctly rejected or incorrectly recognized, respectively. In the framework of the signal-detection theory, a memory score (d'_L) reflected the participant’s ability to discriminate between the target and distractor items. This score was determined from the Hit and FA scores and was calculated as follows:

$$d'_L = \ln \frac{HR(1 - FR)}{FR(1 - HR)}$$

Where HR represents the Hit rate $[(Hit + 0.5)/(N_t + 1)]$, FR represents the false alarm rate $[(FA + 0.5)/(N_d + 1)]$ and N_t and N_d represent the number of target and distractor odors, respectively, for which the participants provided an answer. Memory scores may be good or poor (positive or negative values, respectively).

In the episodic retrieval test, we focused the analyses on the participants’ accurate responses for the target odors (Hit). Four types of responses were then defined depending on the recall accuracy. When the participants correctly recognized the target odors, they could accurately remember both the location and the context (WWW), the location only (WWhere), or the context only (WWhich) or they could be mistaken about both dimensions (What). These different scenarios were named *episodic combinations*. The theoretical proportions of these episodic combinations resulting from responses given randomly were 0.019 for WWW [1 response (“Yes/No”) out of $2 * 1$ context out of $3 * 1$ location out of 9], 0.148 for WWhich [1 response (“Yes/No”) out of $2 * 1$ context out of $3 * 8$ locations out of 9], 0.037 for WWhere [1 response (“Yes/No”) out of $2 * 2$ contexts out of $3 * 1$ location out of 9] and 0.296 for What [1 response (“Yes/No”) out of $2 * 2$ contexts out of $3 * 8$ locations out of 9].

The response times for odor recognition and episodic retrieval were considered. The response times corresponded to the durations between the first inspiration after the odor was delivered and 1) the “Yes/No” response for the odor recognition task and 2) the “I remember the context” response for the episodic retrieval task. The same time boundaries were used to record and analyze breathing parameters during the odor recognition and episodic retrieval tasks.

STATISTICAL ANALYSIS

Behavioral and physiological data were z-scored $[(x - \mu)/\sigma]$ at the individual level to remove bias based on inter-individual differences. The number of each response given during the odor recognition and episodic retrieval tasks was further normalized by the number of trials after removal of one odor *a posteriori* from the data ("Odor intensity, pleasantness and familiarity"). The statistic main effects of the factors and interactions were determined using repeated measurements ANOVAs followed by *post-hoc* bilateral Student *t*-tests when main effects and/or interactions were significant. The effects were considered significant at $p < 0.05$. The relation between perceptual ratings of odors (intensity, pleasantness, familiarity) or memory performances with behavioral measures (number of clicks, delay between clicks) or breathing parameters was tested using Pearson tests. In these cases, to control for the Type I error rate associated to multiple comparisons, we applied the Bonferroni correction by dividing the probability alpha by the number of comparisons. Statistical analyses were performed using Statistica (StatSoft®, Tulsa, OK, USA).

RESULTS

ODOR INTENSITY, PLEASANTNESS, AND FAMILIARITY

On average, the odorants were perceived as moderately intense (5.31 ± 1.44 ; range: 1.49–7.15), relatively neutral (4.85 ± 1.38 ; range: 2.22–6.92) and unfamiliar (4.54 ± 1.61 ; range: 1.60–7.33). The intensity of the allyl amyl glycolate was rated as weak (1.49 ± 1.93) when compared with that of the other odorants. The Grubbs test, which was used to test for outliers, indicated that this intensity value abnormally deviated from the mean ($G = 2.66$, $p = 0.04$). As a consequence, the data related to allyl amyl glycolate were excluded from further analyses.

MEMORY PERFORMANCES

The effects of the set of target odors (Set1 vs. Set2) selected for the participants of G1 and G2 and of the age of the episodes (1–3 days) on the behavioral and breathing responses observed during the encoding and retrieval sessions were evaluated. The influence of the repetition of the odors (5 times for targets and 3 times for distractors) on memory performances, response times, and breathing during retrieval was also tested. No significant main effects or interactions were found, and thus we did not take these factors into account in the subsequent analyses. Second, as

the effect of context (coastal cliff, lavender field, and mountain landscape) was confounded with the nature of the three odors associated with each context, we could not specifically analyze it.

Encoding

The investigation of the odors during the encoding was analyzed as a function of the odor characteristics. The participants smelled, on average, each odor $5.5 (\pm 2.6)$ times by clicking on the circles. The number of clicks for each odor for all participants was significantly negatively correlated with the odor intensity [$r = -0.22$, $t_{(1,210)} = 3.30$, $p = 0.001$, $\alpha_{\text{adjusted}} = 0.017$] but not the odor familiarity and pleasantness ($p_s > 0.11$). The mean delay between the two odor investigations was $29.8 (\pm 13.5)$ s. These delays were not correlated with the intensity, pleasantness, or familiarity of the odors ($p_s > 0.05$, $\alpha_{\text{adjusted}} = 0.017$). The duration, amplitude and volume of the inspirations and the respiratory frequency did not vary significantly as a function of the odor's intensity, pleasantness and familiarity ($p_s > 0.04$, $\alpha_{\text{adjusted}} = 0.017$).

Odor recognition

The participants were presented the target and distractor odors and were asked whether they had smelled them during the encoding phase. The memory score was high ($d'_L = 2.33 \pm 1.18$), which indicated that the participants were very proficient in recognizing old odors and rejecting new ones. The proportions of the different response categories (Hit, Miss, CR, and FA) are shown in **Figure 3A**. The proportion of correct responses (Hit + CR) was significantly higher than the proportion of incorrect responses (Miss + FA) [$F_{(1, 24)} = 135.29$, $p = 0.0001$]. While odor type (target vs. distractor) and response accuracy significantly interacted [$F_{(1, 24)} = 4.11$, $p = 0.045$], no significant differences were observed between Hit and CR and between Miss and FA ($p_s > 0.06$).

Figure 3B represents the influence of response accuracy (correct vs. incorrect) and odor type (target vs. distractor) on the response times. Response accuracy [$F_{(1, 24)} = 29.33$, $p = 0.001$] but not odor type [$F_{(1, 24)} = 1.98$, $p = 0.17$] significantly impacted the response times; the participants responded more rapidly when answering accurately (Hit + CR: 4.75 ± 1.71 s) than inaccurately (Miss + FA: 6.10 ± 2.44 s). Response accuracy and odor type significantly interacted [$F_{(1, 24)} = 9.17$, $p = 0.004$]; the participants gave correct responses more rapidly than incorrect

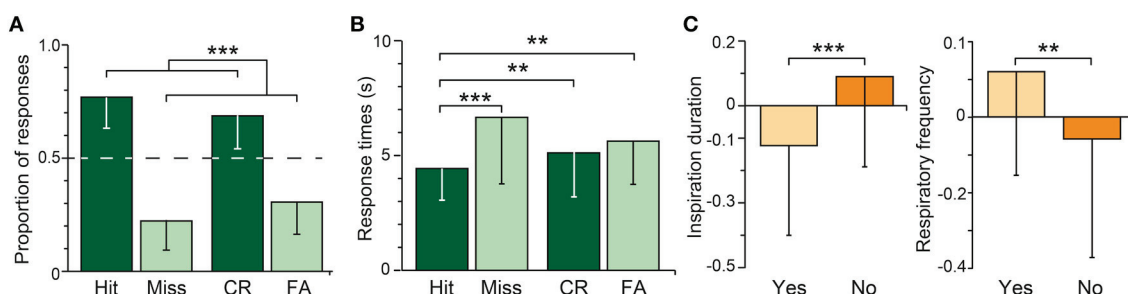


FIGURE 3 | Odor recognition. (A) Mean distribution and **(B)** mean response times of correct (black) and incorrect (gray) responses for the target (Hit, Miss) and distractor (CR, FA) odors. **(C)** Mean normalized inspiration duration

and respiratory frequency during odor recognition ("Yes" responses) and odor rejection ("No" responses). The dashed horizontal line indicates the random level. Vertical bars represent the SD. ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

responses when the target odors were presented ($p = 0.001$) but not when the distractor odors were presented ($p = 0.19$). The participants also answered more rapidly for the Hit responses than for the Miss, CR, and FA responses ($p_s < 0.001$).

The breathing variations were analyzed as a function of response accuracy and odor type. No significant effects of response accuracy and odor type on the duration, amplitude and volume of the inspiration ($p_s > 0.23$) or the respiratory frequency ($p = 0.07$) were found. However, a significant interaction was identified between both factors and the duration [$F_{(1, 24)} = 13.85, p = 0.001$] and respiratory frequency [$F_{(1, 24)} = 7.51, p = 0.008$] but not the amplitude and volume of the inspirations ($p_s > 0.18$). As shown in **Figure 3C**, the duration of the participants' breath was shorter and their respiratory frequency was higher when they recognized the odors ("Yes" responses: Hit, FA) than when they rejected them ("No" responses: Miss, CR).

The recognition performances did not depend on the exploratory behavior of the odors during the encoding. The number of accurate odor recognitions (Hit) was not correlated with the number of clicks ($p = 0.62, \alpha_{\text{adjusted}} = 0.025$) and the mean delay between the clicks ($p = 0.62, \alpha_{\text{adjusted}} = 0.025$).

Episodic retrieval

When the participants recognized an odor as the target, they were asked to retrieve the spatio-contextual environment in which it occurred. We focused our analysis on the responses following correct odor recognition (Hit). The proportions of the episodic combinations are represented in **Figure 4A**. The proportions of WWW, WWWhich and What were significantly higher than the proportion of WWhere [$F_{(3, 66)} = 20.55, p = 0.001$; *post-hoc*, $p_s < 0.001$]. The proportions of complete accurate (WWW) and partially accurate responses (WWWhich, WWhere) that were given by the participants differed significantly from the random responses ($p_s < 0.017$), while the proportion of inaccurate responses (What) did not differ from the proportion of random responses ($p = 0.19$). Thus, the participants were able to retrieve the spatio-contextual environment of the episodes using the recognition of an odor, they recalled only a part of the episode, or they did not recall anything and responded randomly. The subsequent analysis did not include the responses associated with the WWhere episodic combination because of the small amount of data.

The response times were then analyzed (**Figure 4B**). A significant main effect of the episodic combinations was found [$F_{(2, 46)} = 18.56, p = 0.001$]. The response times of the participants were significantly faster for perfect accurate responses (WWW) than for partially inaccurate responses (WWWhich: $p = 0.016$). The response times were even faster for WWWhich than for inaccurate What responses ($p = 0.001$). In other words, the more incorrect the answers, the slower the participants answered. Interestingly, the time interval between the odor recognition and the episodic retrieval responses did not significantly vary with the episodic combinations [$F_{(2, 46)} = 2.11, p = 0.14$].

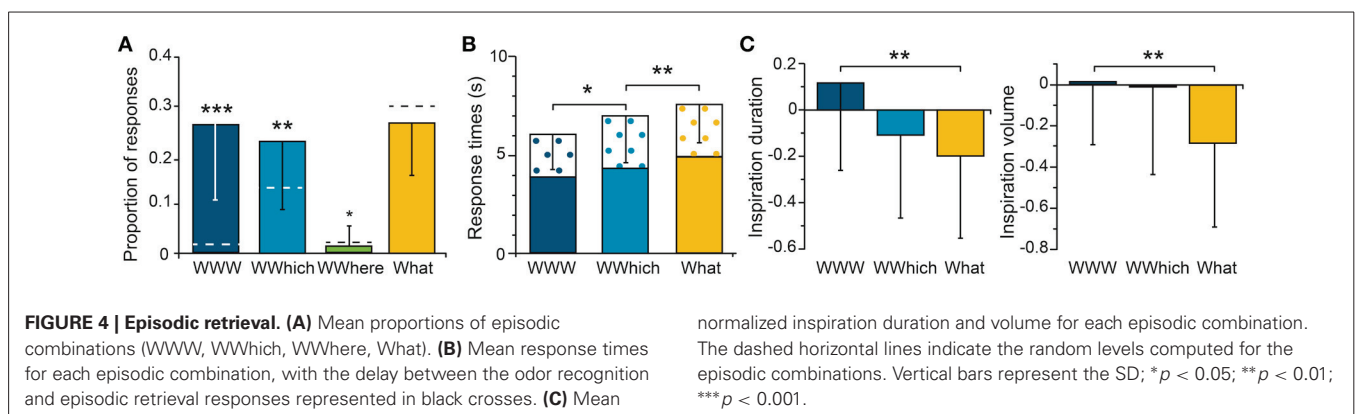
The mean durations and volumes of the inspirations are given for the episodic combinations WWW, WWWhich and What in **Figure 4C**. These durations and volumes significantly varied with the episodic combinations [$F_{(2, 46)} = 5.31, p = 0.008$ and $F_{(2, 46)} = 4.88, p = 0.011$, respectively]. The duration and volume of the inspirations were greater when the participants remembered the spatio-contextual environment associated with the odor (WWW) than when they did not remember it (What, $p_s < 0.001$). No significant differences in the respiratory frequency and amplitude of the inspirations were observed ($p_s > 0.15$).

The influence of the exploratory behavior of odors during encoding on the episodic performances was investigated. The number of accurate episodic retrievals (WWW) was not correlated with the number of clicks ($p = 0.70$), and the mean delay between clicks ($p = 0.69$).

Following this episodic retrieval, the strength of the association between the spatial location and the visual context of an episode was tested. On average, the participants accurately recollected $80 \pm 7\%$ of the spatial locations associated with each visual context. These performances did not significantly depend on the visual context [$F_{(2, 46)} = 1.76, p = 0.19$], which indicated that no difference in the strength of the visuospatial associations biased the episodic performances.

INFLUENCE OF EMOTION

To investigate the influence of emotion on the memory performances, we created three odor pleasantness categories. Given that the pleasantness ratings of the odors widely varied among the participants (**Figure 5A**), we selected the two more pleasant,



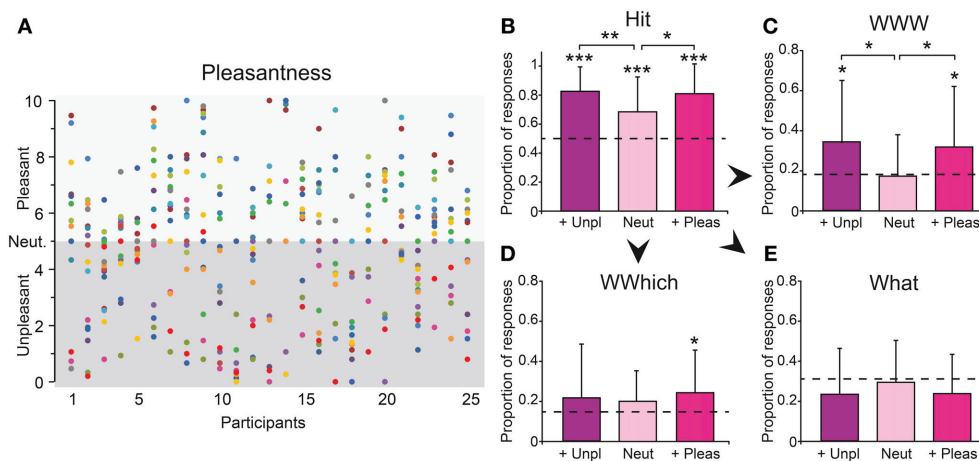


FIGURE 5 | Emotion. (A) Pleasantness ratings of the 17 odors for the 25 participants. Each odorant is represented by a different color. Number of (B) Hits, (C) WWWs, (D) WWhichs, and (E) Whats as a function of the odor's pleasantness (more unpleasant,

neutral and more pleasant). Unpl, unpleasant; Neut, neutral; Pleas, pleasant. The dashed horizontal lines indicate the random levels computed for each response. Vertical bars represent the SD; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

the two more neutral and the two more unpleasant odors for each participant. The odors selected for these three pleasantness categories differed significantly in terms of intensity [$F_{(2, 46)} = 15.14$, $p = 0.001$] and familiarity [$F_{(2, 46)} = 20.37$, $p = 0.001$]: the unpleasant odors were perceived as more intense and less familiar (6.36 ± 1.85 ; 3.05 ± 2.20 , respectively) than the neutral odors (4.25 ± 2.01 ; 3.74 ± 2.38 , respectively), while the pleasant odors (6.29 ± 1.45 ; 6.69 ± 2.09 , respectively) were perceived as more intense and familiar than the neutral odors ($p_s < 0.001$).

On memory performances

During the encoding, the number of clicks and the mean delay between two clicks did not differ between the pleasantness categories ($p_s > 0.71$), indicating that the emotions carried by the odors did not influence their exploration.

The proportions of correct recognition (Hit) of odors differed significantly from the random responses whatever the emotion of odors ($p_s < 0.002$), but it significantly varied as a function of the pleasantness category [$F_{(2, 46)} = 5.42$, $p = 0.007$; **Figure 5B**]. The pleasant and unpleasant odors were recognized more accurately than the neutral odors ($p = 0.024$ and $p = 0.003$, respectively).

Considering episodic retrieval performances, the proportions of complete accurate responses (WWW) differed significantly from the random responses when triggered by pleasant and unpleasant ($p_s < 0.042$) but not neutral odors ($p = 0.72$). The proportion of partial accurate responses (WWhich) significantly varied from random responses when triggered by pleasant odors only ($p = 0.042$; neutral and unpleasant odors, $p_s > 0.12$), while the proportion of inaccurate responses (What) did not differ from the proportion of random responses whatever the pleasantness category of the odors ($p_s > 0.20$). We observed a significant effect of the pleasantness category on the number of accurate episodic retrieval (WWW) responses [$F_{(2, 46)} = 3.27$, $p = 0.046$, **Figure 5C**] but not on the number of partial episodic retrieval

(WWhich, **Figure 5D**) or inaccurate episodic retrieval (What, **Figure 5E**) responses ($p_s > 0.56$). The number of WWW was significantly higher when the odors that triggered the memory were more pleasant or more unpleasant than neutral ($p = 0.047$ and $p = 0.024$, respectively). No significant difference was found between the pleasant and unpleasant odors ($p = 0.79$). Thus, the emotion carried by the odors only improved the retrieval of accurate episodic memories, regardless of the positive or negative valence of the emotion. Importantly, while odor pleasantness categories differed in terms of familiarity and intensity, the accurate odor recognition (Hit) and episodic retrieval (WWW) performances were not significantly related to these ratings ($p_s > 0.49$).

On response time and breathing

Regardless of the performances, the participants answered with similar response times regardless of the pleasantness category of the odors during odor recognition [$F_{(2, 46)} = 0.97$, $p = 0.39$] and episodic retrieval [$F_{(2, 46)} = 1.26$, $p = 0.30$]. Regardless of the performances, the participants answered with similar response times regardless of the odor pleasantness category during odor recognition [$F_{(2, 46)} = 0.97$, $p = 0.39$] and episodic retrieval [$F_{(2, 46)} = 1.26$, $p = 0.30$]. Performing two-way Session x Category ANOVAs on breathing data, we found a significant effect of pleasantness category on inspiration volume and duration [$F_{(2, 48)} = 5.42$, $p = 0.008$ and $F_{(2, 48)} = 5.66$, $p = 0.006$, respectively], and significant effects of pleasantness category and sessions on respiratory frequency [$F_{(2, 48)} = 3.34$, $p = 0.044$ and $F_{(2, 48)} = 6.56$, $p = 0.003$, respectively]. No significant effect was found for amplitude, and no significant interaction between factors was found whatever the breathing parameters. Thus, participants inspired more deeply, with longer inspirations, and less frequently for neutral and pleasant odors than unpleasant odors, whatever the session ($p_s = 0.017$). They inspired also less frequently during episodic retrieval than during encoding ($p = 0.018$).

DISCUSSION

The present novel laboratory-based episodic memory approach, which was adapted from a previous paradigm developed by our team (Saive et al., 2013), succeeded in the formation and subsequent retrieval of an integrated and multimodal memory of episodes comprising odors (What) localized spatially (Where) within a visual context (Which context). Successful odor recognition and episodic memory were not related to differences in the odor investigation at encoding and were paralleled by modifications in both the response time and breathing patterns. However, memory performances were influenced by the emotional content of the odor, with both pleasant and unpleasant odors generating higher recognition and episodic retrieval than neutral odors.

RECOGNITION AND EPISODIC MEMORY PROCESSES

The behavioral data revealed a high ability to recognize odors previously encountered in laboratory settings. The unfamiliar odors freely encoded during episode discovery were proficiently recognized among the new odors encountered afterwards, as indicated by a very high memory score. The good memory recognition performances were supported by the behavioral measures. The participants answered more rapidly when they successfully recognized the target odors than for all the other responses. Moreover, the duration of the participants' breath was shorter and their respiratory frequency was higher when they accurately recognized the odors than when they rejected them. These response times and breathing observations are consistent with previous reports (Jehl et al., 1997; Olsson and Cain, 2003; Royet et al., 2011) and could be evidence for a serial identity matching process between the memory trace and the actual percept (Bamber, 1969). Until a match was found between the odor cue and the odor memory traces, the participants needed to follow the memory search (which ended in higher response times for *No* than *Yes* responses) and keep the odor "in their nose," which led to expanded respiratory cycles. These results demonstrate the efficiency of our paradigm in generating the encoding of unknown odors and their later recognition.

The old odors were not only very well recognized but they also triggered the retrieval of past unique episodes at a level far above chance. From the accurate recognition of an odor, the participants were able either to retrieve the complete visuospatial context of the episodes or correctly recall only the context of the episodes. Otherwise, they did not remember any information related to the episode and answered randomly. Two scenarios are possible to explain the cognitive processes engaged in episodic retrieval: a serial recollection of the three dimensions (What, Where, and Which context) or an immediate recall of the whole episode. In the first scenario, when an odor was recognized, the participants interrogated their memories until the exact position of the odor in the exact context was recalled. In the second scenario, the episode was fully recovered from odor perception, all of its dimensions at once. The analysis of the response times revealed that the more information the participants retrieved about the episode, the faster they answered. However, the time period between odor recognition and episodic retrieval remained constant regardless of the accuracy of the episodic retrieval; this finding suggests that the content of the memory was already fully recovered from the

odor recognition or that the episodic retrieval was already fairly advanced. Therefore, the response time data more strongly support the retrieval of the whole episode at once rather than a serial recall of its dimensions. The detailed analyses of the cognitive processes involved in our paradigm led us to support for the collapse of the recognition and episodic retrieval processes into a unique memory retrieval process when the binding between the odors and the spatio-contextual features of the episode is successful. The odor perception might generate the simultaneous recognition of the odor and the recall of other episodic features, such as the characteristics of the odor, the localization of the orange circle on the visual background or the mood the participants were in. These memories seem to be triggered as soon as the participants smelled the odor. Therefore, the odor recognition of the odor would be included in the episodic retrieval as one feature of the episode. Otherwise, when unsuccessful, the recognition and episodic retrieval memory process might be distinct.

Recognition and episodic performances were independent of the way the odors were investigated at encoding and the odors' intrinsic characteristics. The only exception was the odors that were less intense and were investigated more often, most likely to better characterize them. Given the amount of evidence indicating a serial position effect on recognition memory, with first and more recent items more likely to be recognized (Deese and Kaufman, 1957; Murdock, 1962), as well as on autobiographical memory, with events from late childhood or young adulthood and recent events more likely to be remembered (Crovitz and Schiffman, 1974; Crovitz and Quina-Holland, 1976), we might have expected primacy and recency effects to be observed. However, our data demonstrated that odor recognition and episodic memories were similar whether the day of encoding was the first, second or the last day, thereby confirming previous results (Saive et al., 2013). Thus, these performances were stable over time and were not dependent on the age of the retrieved episode. Furthermore, the performances were not impacted by the multiple presentations of the odors during the retrieval phase, although it has been demonstrated that repeated presentations of odors increase their familiarity (e.g., Jehl et al., 1995). These high and stable memory performances might reflect the influence of the multimodality and the episodic nature of our task. Odors are better recognized when associated with indices of other modalities or when associated with an episode of life during encoding (Lyman and McDaniel, 1986, 1990). When exploring the episodes, the participants were experiencing a new, rich and complex event, very similar to real-life encoding situations, which enhanced the strength of the whole memory trace. The full nights of sleep obtained between the encoding sessions may also have strengthened the consolidation of the memory traces and limited the interference between the episodes (Maquet, 2001; Stickgold, 2005; Alger et al., 2012; Abel and Bäuml, 2014).

Odors that triggered the retrieval of the spatio-contextual environment were associated with increased duration and volume of inspirations compared with odors that did not trigger any recall. These data are consistent with previous studies investigating breathing during autobiographical retrieval (Masaoka et al., 2012a,b). The current variation in breathing during memory construction raises interesting questions. Were the physiological

responses a consequence of a successful episodic search or were they necessary for the search to be successful? In other words, were the breathing characteristics modified by the retrieval of the elements of the episodes or did they reflect an intense memory search? These questions are reminiscent of findings that showed attention and mental imagery processes are associated with larger sniffs when participants succeed in the tasks (Bensafi et al., 2003, 2005; Plailly et al., 2008). It is further possible that the reconstruction of the memory necessitated a relaxed state that was reflected in slower respiration. A previous study showed that yoga breathing specifically increased spatial memory performances (Naveen et al., 1997).

IMPACT OF EMOTION GENERATED BY ODOR ON MEMORY RETRIEVAL

Compared to neutral odors, both pleasant and unpleasant odors generated increased recognition and more complete episodic retrieval. This suggests that the intensity of the emotion, also called emotional arousal, but not the valence (pleasant vs. unpleasant) enhanced memory retrieval. Many studies have indicated an emotional arousal benefit on memory in humans (Burke et al., 1992; Cahill and McGaugh, 1995; Laney et al., 2004). For example, Cahill and McGaugh (1995) have shown that the higher the arousal content of a story, the better the long-term retention. This beneficial aspect of human memory would be highly adaptive, enabling more efficient accessibility of emotional memory, and is strongly dependent on the amygdala (Hamann, 2001). Interestingly, the effect of emotion on accurate odor recognition was in fact only observed when the complete episode was accurately recalled. Incomplete or inaccurate recalls of the episodes were not influenced by emotion. The fact that the accurate recognition of the odor and the accurate retrieval of the episodes were affected the same way by emotion is another argument favoring the idea that, in the case of an efficient episodic retrieval, these two memory processes might be collapsed into a unique memory process.

When did emotion influence episodic memory? Emotion can modulate the creation, storage and recollection phases of episode processing (Holland and Kensinger, 2013). First, arousing items are noticed quickly, and attention is preferentially directed toward them, potentially promoting their encoding (Kensinger and Corkin, 2004; MacKay et al., 2004; Leclerc and Kensinger, 2008). Furthermore, both pleasant and unpleasant odors trigger the modulation of skin conductance and heart rate measures (Alaoui-Ismaïli et al., 1997a,b; Bensafi et al., 2002; Royet et al., 2003). Thus, in the present study, the odors might have generated automatic emotional responses that might have modulated the participant's attention and induced improved encoding of all associated information. Second, emotional arousal could also influence the memory consolidation. Indeed, it has been shown that sleep not only promotes the general consolidation of new acquired memory traces (Maquet, 2001; Stickgold, 2005) but also specifically supports emotional memories (Wagner et al., 2006; Holland and Lewis, 2007; Groch et al., 2013). Finally, emotion can modulate retrieval by increasing how easily the memory comes to mind following cue perception and by increasing the amount of remembered details (Kensinger, 2009; Melcher, 2010). In the current experiment, odor pleasantness influenced the accurate retrieval of olfactory episodes. Importantly, odor pleasantness did

not differentially impact the exploratory behavior (number of clicks and delays between clicks) during encoding and its influence on breathing did not differ between sessions. Therefore, in the frame of the experimental conditions of our study, we can suggest that odor pleasantness had only an impact on the consolidation or memory retrieval but not on the encoding of the episodes.

Which memory process was influenced by emotion? In our case, the emotion triggered by odors enhanced both the odor recognition itself and the retrieval of the entire episode. Emotional arousal enhances the binding of contextual details or dimensions when they are an integral part of the emotional stimulus (Mather, 2007; Mather and Nesmith, 2008; Nashiro and Mather, 2011). In our study, we suggest that the dimensions of the episodes were encoded as features of the emotional odors and were combined in an integrated unique memory trace. Taken together, remembering how the features of an event were associated together is a critical aspect of episodic memory that seems to be promoted by emotion.

In conclusion, our study represents the first laboratory-ecological approach involving olfactory dimension that allows the conscious and controlled recollection of specific and complex events from the past. It combines in a very original way the advantages of the laboratory-based approaches that allow the control of encoding and recall conditions, and of autobiographical-based approaches that enable the retrieval of real life episodes (Saive et al., in revision). Furthermore, of interest to the entire neuroscientist community devoted to the study of memory, our paradigm enables the ecological and direct comparison between episodic and recognition memory processes, rather than indirect assessment based on the comparison between recollection and familiarity processes engaged in simpler memory tasks.

It demonstrates that humans are capable of encoding and remembering rich and unique laboratory episodes triggered by odors. The episodic nature of the task generates high and stable memory performances, accompanied by slower and deeper breathing. It shows for the first time that the emotion carried by odors, regardless of their valence, does not influence encoding behavior but promotes their accurate recognition and the accurate retrieval of the visuospatial context of the episodes. Importantly, this study also suggests that when the binding between the odors and the spatio-contextual features of the episode is successful, the odor recognition and episodic retrieval collapse into a unique memory process that begins as soon as the participants smell the odors. However, further investigations are needed to validate this observation. The use of cerebral imaging techniques represents the ideal tool to test it. We hypothesize that the neural signature of the successful retrieval of episodic information will be observed from the mere odor perception.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), the LABEX Cortex (NR-11-LABX-0042) of Université de Lyon within the program "Investissements D'Avenir" (ANR-11-IDEX-0007) operated by the French National Research Agency (ANR) and research grants from the Région Rhône-Alpes (CIBLE 10 015 772 01). Anne-Lise Saive was funded by the Roudnitska Foundation.

REFERENCES

- Abel, M., and Bühl, K.-H. T. (2014). Sleep can reduce proactive interference. *Memory* 22, 332–339. doi: 10.1080/09658211.2013.785570
- Alaoui-Ismaili, O., Robin, O., Rada, H., Dittmar, A., and Vernet-Maury, E. (1997a). Basic emotions evoked by odorants: comparison between autonomic responses and self-evaluation. *Physiol. Behav.* 62, 713–720. doi: 10.1016/S0031-9384(97)90016-0
- Alaoui-Ismaili, O., Vernet-Maury, E., Dittmar, A., Delhomme, G., and Chancel, J. (1997b). Odor hedonics: connection with emotional response estimated by autonomic parameters. *Chem. Senses* 22, 237–248. doi: 10.1093/chemse/22.3.237
- Alger, S. E., Lau, H., and Fishbein, W. (2012). Slow wave sleep during a daytime nap is necessary for protection from subsequent interference and long-term retention. *Neurobiol. Learn. Mem.* 98, 188–196. doi: 10.1016/j.nlm.2012.06.003
- Babb, S. J., and Crystal, J. D. (2006). Episodic-like memory in the rat. *Curr. Biol.* 16, 1317–1321. doi: 10.1016/j.cub.2006.05.025
- Bamber, D. (1969). Reaction times and error rates for “same”-“different” judgments of multidimensional stimuli. *Percept. Psychophys.* 6, 169–174. doi: 10.3758/BF03210087
- Bensafi, M., Porter, J., Pouliot, S., Mainland, J., Johnson, B., Zelano, C., et al. (2003). Olfactory motor activity during imagery mimics that during perception. *Nat. Neurosci.* 6, 1142–1144. doi: 10.1038/nn1145
- Bensafi, M., Pouliot, S., and Sobel, N. (2005). Odorant-specific patterns of sniffing during imagery distinguish “Bad” and “Good” olfactory imagers. *Chem. Senses* 30, 521–529. doi: 10.1093/chemse/bji045
- Bensafi, M., Rouby, C., Farget, V., Bertrand, B., Vigouroux, M., and Holley, A. (2002). Autonomic nervous system responses to odors: the role of pleasantness and arousal. *Chem. Senses* 27, 703–709. doi: 10.1093/chemse/27.8.703
- Burke, A., Heuer, F., and Reisberg, D. (1992). Remembering emotional events. *Mem. Cogn.* 20, 277–290. doi: 10.3758/BF03199665
- Cahill, L., and McGaugh, J. L. (1995). A novel demonstration of enhanced memory associated with emotional arousal. *Conscious. Cogn.* 4, 410–421. doi: 10.1006/ccog.1995.1048
- Chu, S., and Downes, J. J. (2002). Proust nose best: odors are better cues of autobiographical memory. *Mem. Cogn.* 30, 511–518. doi: 10.3758/BF03194952
- Clayton, N. S., Bussey, T. J., and Dickinson, A. (2003). Can animals recall the past and plan for the future? *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 685–691. doi: 10.1038/nrn1180
- Clayton, N. S., and Dickinson, A. (1998). Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays. *Nature* 395, 272–274. doi: 10.1038/26216
- Crovitz, H. F., and Quina-Holland, K. (1976). Proportion of episodic memories from early childhood by years of age. *Bull. Psychon. Soc.* 7, 61–62. doi: 10.3758/BF03337122
- Crovitz, H. F., and Schiffman, H. (1974). Frequency of episodic memories as a function of their age. *Bull. Psychon. Soc.* 4, 517–518. doi: 10.3758/BF03334277
- Crystal, J. D. (2009). Elements of episodic-like memory in animal models. *Behav. Processes* 80, 269–277. doi: 10.1016/j.beproc.2008.09.009
- Daselaar, S. M., Veltman, D. J., Rombouts, S. A. R. B., Raaijmakers, J. G. W., and Jonker, C. (2003). Neuroanatomical correlates of episodic encoding and retrieval in young and elderly subjects. *Brain* 126, 43–56. doi: 10.1093/brain/awg005
- Deese, J., and Kaufman, R. A. (1957). Serial effects in recall of unorganized and sequentially organized verbal material. *J. Exp. Psychol.* 54, 180–187. doi: 10.1037/h0040536
- De Olmos, J., Hardy, H., and Heimer, L. (1978). The afferent connections of the main and the accessory olfactory bulb formations in the rat: an experimental HRP-study. *J. Comp. Neurol.* 181, 213–244. doi: 10.1002/cne.901810202
- Donaldson, D. I., Wheeler, M. E., and Petersen, S. E. (2010). Remember the source: dissociating frontal and parietal contributions to episodic memory. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 377–391. doi: 10.1162/jocn.2009.21242
- Eacott, M. J., and Easton, A. (2010). Episodic memory in animals: remembering which occasion. *Neuropsychologia* 48, 2273–2280. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.11.002
- Easton, A., and Eacott, M. J. (2008). “Chapter 2.3 A new working definition of episodic memory: replacing ‘when’ with ‘which,’” in *Handbook of Behavioral Neuroscience*, ed A. E. Ekrem Dere (Düsseldorf: Elsevier), 185–196.
- Eichenbaum, H. (2000). A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 1, 41–50. doi: 10.1038/35036213
- Engen, T. (1991). *Odor Sensation and Memory*. New York, NY: Praeger.
- Ferdenzi, C., Roberts, S. C., Schirmer, A., Delplanque, S., Cekic, S., Porcherot, C., et al. (2013). Variability of affective responses to odors: culture, gender, and olfactory knowledge. *Chem. Senses* 38, 175–186. doi: 10.1093/chemse/bjs083
- Fink, G. R., Markowitsch, H. J., Reinkemeier, M., Bruckbauer, T., Kessler, J., and Heiss, W. D. (1996). Cerebral representation of one’s own past: neural networks involved in autobiographical memory. *J. Neurosci.* 16, 4275–4282.
- Griffiths, D. P., and Clayton, N. S. (2001). Testing episodic memory in animals: a new approach. *Physiol. Behav.* 73, 755–762. doi: 10.1016/S0031-9384(01)00532-7
- Groch, S., Wilhelm, I., Diekelmann, S., and Born, J. (2013). The role of REM sleep in the processing of emotional memories: evidence from behavior and event-related potentials. *Neurobiol. Learn. Mem.* 99, 1–9. doi: 10.1016/j.nlm.2012.10.006
- Hamann, S. (2001). Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. *Trends Cogn. Sci.* 5, 394–400. doi: 10.1016/S1364-6613(00)01707-1
- Herholz, S. C., Halpern, A. R., and Zatorre, R. J. (2012). Neuronal correlates of perception, imagery, and memory for familiar tunes. *J. Cogn. Neurosci.* 24, 1382–1397. doi: 10.1162/jocn_a_00216
- Herz, R. (2001). Ah, sweet skunk! Why we like or dislike what we smell. *Cerebrum* 34, 31–47.
- Herz, R. S., Beland, S. L., and Hellerstein, M. (2004). Changing odor hedonic perception through emotional associations in humans. *Int. J. Comp. Psych.* 17, 315–338.
- Herz, R. S., and Cupchik, G. C. (1995). The emotional distinctiveness of odor-evoked memories. *Chem. Senses* 20, 517–528. doi: 10.1093/chemse/20.5.517
- Hinton, P. B., and Henley, T. B. (1993). Cognitive and affective components of stimuli presented in three modes. *Bull. Psychon. Soc.* 31, 595–598. doi: 10.3758/BF03337365
- Holland, A. C., and Kensinger, E. A. (2013). “Emotion in episodic memory: the effects of emotional content, emotional state, and emotional goals,” in *The Cambridge Handbook of Human Affective Neuroscience*, eds J. Armony and P. Vuilleumier (New York, NY: Cambridge University Press), 465–488. doi: 10.1017/CBO9780511843716.025
- Holland, P., and Lewis, P. A. (2007). Emotional memory: selective enhancement by sleep. *Curr. Biol.* 17, R179–R181. doi: 10.1016/j.cub.2006.12.033
- Holland, S. M., and Smulders, T. V. (2011). Do humans use episodic memory to solve a What-Where-When memory task? *Anim. Cogn.* 14, 95–102. doi: 10.1007/s10071-010-0346-5
- Janata, P. (2009). The neural architecture of music-evoked autobiographical memories. *Cereb. Cortex* 19, 2579–2594. doi: 10.1093/cercor/bhp008
- Jehl, C., Royet, J. P., and Holley, A. (1995). Odor discrimination and recognition memory as a function of familiarization. *Percept. Psychophys.* 57, 1002–1011. doi: 10.3758/BF03205459
- Jehl, C., Royet, J. P., and Holley, A. (1997). Role of verbal encoding in short- and long-term odor recognition. *Percept. Psychophys.* 59, 100–110. doi: 10.3758/BF03206852
- Jiang, T., Soussignan, R., Rigaud, D., Martin, S., Royet, J.-P., Brondel, L., et al. (2008). Alliesthesia to food cues: heterogeneity across stimuli and sensory modalities. *Physiol. Behav.* 95, 464–470. doi: 10.1016/j.physbeh.2008.07.014
- Keller, A., Zhuang, H., Chi, Q., Vossell, L. B., and Matsunami, H. (2007). Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception. *Nature* 449, 468–472. doi: 10.1038/nature06162
- Kensinger, E. A. (2009). Remembering the details: effects of emotion. *Emot. Rev.* 1, 99–113. doi: 10.1177/1754073908100432
- Kensinger, E. A., and Corkin, S. (2004). Two routes to emotional memory: distinct neural processes for valence and arousal. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101, 3310–3315. doi: 10.1073/pnas.0306408101
- Konishi, S., Wheeler, M. E., Donaldson, D. I., and Buckner, R. L. (2000). Neural correlates of episodic retrieval success. *Neuroimage* 12, 276–286. doi: 10.1006/nimg.2000.0614
- Laney, C., Campbell, H. V., Heuer, F., and Reisberg, D. (2004). Memory for thematically arousing events. *Mem. Cogn.* 32, 1149–1159. doi: 10.3758/BF03196888
- Larsson, M., Öberg-Blavarg, C., and Jonsson, F. U. (2009). Bad odors stick better than good ones: olfactory qualities and odor recognition. *Exp. Psychol.* 56, 375–380. doi: 10.1027/1618-3169.56.6.375
- Leclerc, C. M., and Kensinger, E. A. (2008). Effects of age on detection of emotional information. *Psychol. Aging* 23, 209–215. doi: 10.1037/0882-7974.23.1.209

- Levine, B., Turner, G. R., Tisserand, D., Hevenor, S. J., Graham, S. J., and McIntosh, A. R. (2004). The functional neuroanatomy of episodic and semantic autobiographical remembering: a prospective functional MRI study. *J. Cogn. Neurosci.* 16, 1633–1646. doi: 10.1162/0898929042568587
- Lockhart, R., and Murdock, B. (1970). Memory and the theory of signal detection. *Psychol. Bull.* 74, 100–109. doi: 10.1037/h0029536
- Lyman, B. J., and McDaniel, M. A. (1986). Effects of encoding strategy on long-term memory for odors. *Q. J. Exp. Psychol.* 38A, 753–765. doi: 10.1080/14640748608401624
- Lyman, B. J., and McDaniel, M. A. (1990). Memory for odors and odor names: modalities of elaborating and imagery. *J. Exp. Psychol. Learn.* 16, 656–664. doi: 10.1037/0278-7393.16.4.656
- MacKay, D. G., Shafto, M., Taylor, J. K., Marian, D. E., Abrams, L., and Dyer, J. R. (2004). Relations between emotion, memory, and attention: evidence from taboo stroop, lexical decision, and immediate memory tasks. *Mem. Cogn.* 32, 474–488. doi: 10.3758/BF03195840
- Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science* 294, 1048–1052. doi: 10.1126/science.1062856
- Masaoka, Y., Sugiyama, H., Katayama, A., Kashiwagi, M., and Homma, I. (2012a). Remembering the past with slow breathing associated with activity in the parahippocampus and amygdala. *Neurosci. Lett.* 521, 98–103. doi: 10.1016/j.neulet.2012.05.047
- Masaoka, Y., Sugiyama, H., Katayama, A., Kashiwagi, M., and Homma, I. (2012b). Slow breathing and emotions associated with odor-induced autobiographical memories. *Chem. Senses* 37, 379–388. doi: 10.1093/chemse/bjr120
- Mather, M. (2007). Emotional arousal and memory binding: an object-based framework. *Perspect. Psychol. Sci.* 2, 33–52. doi: 10.1111/j.1745-6916.2007.00028.x
- Mather, M., and Nesmith, K. (2008). Arousal-enhanced location memory for pictures. *J. Mem. Lang.* 58, 449–464. doi: 10.1016/j.jml.2007.01.004
- Melcher, D. (2010). Accumulating and remembering the details of neutral and emotional natural scenes. *Perception* 39, 1011–1025. doi: 10.1068/p6670
- Milton, F., Muhlert, N., Butler, C. R., Smith, A., Benattayallah, A., and Zeman, A. Z. (2011). An fMRI study of long-term everyday memory using SenseCam. *Memory* 19, 733–744. doi: 10.1080/09658211.2011.552185
- Moncrieff, R. W. (1966). *Odour Preferences*. London: Leonard Hill.
- Murdock, B. B. Jr. (1962). The serial position effect of free recall. *J. Exp. Psychol.* 64, 482–488. doi: 10.1037/h0045106
- Nadel, L., Campbell, J., and Ryan, L. (2007). Autobiographical memory retrieval and hippocampal activation as a function of repetition and the passage of time. *Neural Plast.* 2007:90472. doi: 10.1155/2007/90472
- Nashiro, K., and Mather, M. (2011). How arousal affects younger and older adults' memory binding. *Exp. Aging Res.* 37, 108–128. doi: 10.1080/0361073X.2011.536746
- Naveen, K. V., Nagarathna, R., Nagendra, H. R., and Telles, S. (1997). Yoga breathing through a particular nostril increases spatial memory scores without lateralized effects. *Psychol. Rep.* 81, 555–561. doi: 10.2466/pr0.1997.81.2.555
- Olsson, M. J., and Cain, W. S. (2003). Implicit and explicit memory for odors: hemispheric differences. *Mem. Cogn.* 31, 44–50. doi: 10.3758/BF03196081
- Pause, B. M., Jungbluth, C., Adolph, D., Pietrowsky, R., and Dere, E. (2010). Induction and measurement of episodic memories in healthy adults. *J. Neurosci. Meth.* 189, 88–96. doi: 10.1016/j.jneumeth.2010.03.016
- Pause, B. M., Zlomuzica, A., Kinugawa, K., Mariani, J., Pietrowsky, R., and Dere, E. (2013). Perspectives on episodic-like and episodic memory. *Front. Behav. Neurosci.* 7:33. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00033
- Piolino, P., Giffard-Quillon, G., Desgranges, B., Chételat, G., Baron, J.-C., and Eustache, F. (2004). Re-experiencing old memories via hippocampus: a PET study of autobiographical memory. *Neuroimage* 22, 1371–1383. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.02.025
- Plailly, J., Howard, J. D., Gitelman, D. R., and Gottfried, J. A. (2008). Attention to odor modulates thalamocortical connectivity in the human brain. *J. Neurosci.* 28, 5257–5267. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5607-07.2008
- Plailly, J., Luangraj, N., Nicklaus, S., Issanchou, S., Royet, J.-P., and Sulmont-Rossé, C. (2011). Alliesthesia is greater for odors of fatty foods than of non-fat foods. *Appetite* 57, 615–622. doi: 10.1016/j.appet.2011.07.006
- Price, J. L. (1973). An autoradiographic study of complementary laminar patterns of termination of afferent fibers to the olfactory cortex. *J. Comp. Neurol.* 150, 87–108. doi: 10.1002/cne.901500105
- Robin, O., Alaoui-Ismaili, O., Dittmar, A., and Vernet-Mauray, E. (1998). Emotional responses evoked by dental odors: an evaluation from autonomic parameters. *J. Dent. Res.* 77, 1638–1646. doi: 10.1177/00220345980770081201
- Royet, J.-P., Morin-Audebrand, L., Cerf-Ducastel, B., Haase, L., Issanchou, S., Murphy, C., et al. (2011). True and false recognition memories of odors induce distinct neural signatures. *Front. Hum. Neurosci.* 5:65. doi: 10.3389/fnhum.2011.00065
- Royet, J. P., Plailly, J., Delon-Martin, C., Kareken, D. A., and Segebarth, C. (2003). fMRI of emotional responses to odors: influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender. *Neuroimage* 20, 713–728. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00388-4
- Saive, A.-L., Ravel, N., Thévenet, M., Royet, J.-P., and Plailly, J. (2013). A novel experimental approach to episodic memory in humans based on the privileged access of odors to memories. *J. Neurosci. Meth.* 213, 22–31. doi: 10.1016/j.jneumeth.2012.11.010
- Sergerie, K., Chochol, C., and Armony, J. L. (2008). The role of the amygdala in emotional processing: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 811–830. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.12.002
- Sezille, C., Messaoudi, B., Bertrand, A., Jousain, P., Thevenet, M., and Bensafi, M. (2013). A portable experimental apparatus for human olfactory fMRI experiments. *J. Neurosci. Meth.* 218, 29–38. doi: 10.1016/j.jneumeth.2013.04.021
- Shipley, M. T., and Reyes, P. (1991). "Anatomy of the human olfactory bulb and central olfactory pathways," in *The Human Sense of Smell*, eds D. G. Laing, R. L. Doty, and W. Breipohl (Amsterdam: Springer-Verlag), 29–60.
- Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 437, 1272–1278. doi: 10.1038/nature04286
- Tulving, E. (1972). "Episodic and semantic memory," in *Organization of Memory*, eds E. Tulving and W. Donaldson (New York, NY: Academic Press), 381–405.
- Tulving, E. (1983). *Elements of Episodic Memory*. Oxford: Clarendon.
- Tulving, E. (2001). Episodic memory and common sense: how far apart? *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 356, 1505–1515. doi: 10.1098/rstb.2001.0937
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annu. Rev. Psychol.* 53, 1–25. doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135114
- Wagner, U., Hallschmid, M., Rasch, B., and Born, J. (2006). Brief sleep after learning keeps emotional memories alive for years. *Biol. Psychiatry* 60, 788–790. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.061

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 24 March 2014; accepted: 19 May 2014; published online: 06 June 2014.
 Citation: Saive A-L, Royet J-P, Ravel N, Thévenet M, Garcia S and Plailly J (2014) A unique memory process modulated by emotion underpins successful odor recognition and episodic retrieval in humans. *Front. Behav. Neurosci.* 8:203. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00203
 This article was submitted to the journal *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. Copyright © 2014 Saive, Royet, Ravel, Thévenet, Garcia and Plailly. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

LES ETATS DE CONSCIENCE ASSOCIÉS AU RAPPEL EPISODIQUE

Cette étude a été menée avec Jean-Pierre Royet, Marc Thévenet, Samuel Garcia et Jane Plailly, au sein de notre laboratoire. ALS a conçu l'étude ; ALS, JPR et JP ont analysé les résultats et écrit l'article ; MT a créé le dispositif expérimental ; SG et ALS ont élaboré les scripts d'analyses des données. L'article est en cours de soumission.

1. Introduction

« Une des principales fonctions de la mémoire est de générer du sens, une importance personnelle, qui nous permet d'interpréter le monde qui nous entoure et de nous y adapter » (Conway & Loveday, 2015).

La mémoire épisodique est définie comme la reviviscence consciente d'un souvenir personnel, appelée recollection, associé à un sentiment de voyage dans le temps (Tulving, 1972, 1983, 1985a). Elle est souvent étudiée dans sa forme simplifiée, au travers d'approches de mémoire de reconnaissance dans lesquelles les participants doivent reconnaître des objets précédemment présentés en encodage, après un certain délai (*e.g.*, odeurs, images, sons). Cette mémoire, largement étudiée, implique deux états de consciences : la *recollection* et la *familiarité* (Gardiner & Java, 1993; Yonelinas, 2001). L'implication de chacun de ces états de conscience est couramment évaluée au travers du paradigme « Remember / Know » (R/K) fondé sur l'introspection des participants (Tulving, 1985b) (voir, 4.5.2. Les paradigmes Remember/Know p.31). Ces derniers doivent indiquer s'ils reconnaissent les objets grâce au *rappel* d'informations contextuelles associées à l'objet lors de l'encodage (*e.g.*, une image, une émotion, une expérience personnelle), on parle alors de recollection (Remember), ou s'ils *savent* que l'objet leur est familier sans aucun souvenir conscient associé, on parle alors de familiarité (Know). Ces processus de recollection et de familiarité représentent deux formes de mémoire distinctes, supportées par des réseaux neuronaux différents (Aggleton & Brown, 1999; Duarte et al., 2004; Rissman et al., 2010). L'implication des processus de recollection et de familiarité dans le rappel de souvenirs riches et détaillés a très peu été étudiée et des résultats contradictoires ont été présentés (Holland & Smulders, 2011; Easton et al., 2012).

Cette étude a pour but d'étudier les états de conscience associés au rappel d'épisodes complexes. Nous évaluons l'implication des processus de recollection et de familiarité en fonction de l'exactitude du souvenir. En combinant d'une manière originale le paradigme R/K avec notre tâche comportementale de mémoire épisodique, cette étude questionne (i) la nécessité du processus de recollection dans le rappel de souvenirs épisodiques, ainsi que (ii) les facteurs accompagnant la recollection.

2. Matériel & méthodes

Pour réaliser cette étude, nous avons adapté la tâche décrite dans le chapitre précédent (Saive et al., 2014b) avec le paradigme R/K (Tulving 1985b). Seules les évolutions de notre protocole sont présentées ci-dessous.

2.1. Description des épisodes

Trois épisodes multidimensionnels sont créés. Chacun est composé de 3 odeurs (« *Quoi* »), associées à 3 emplacements précis (« *Où* »), dans un contexte visuel donné (« *Quel contexte* »), de manière arbitraire. Certains odorants diffèrent de l'étude précédente : la calone, l'acétate styrallyle, l'allyle amyl glycolate ont été remplacés respectivement par l'héptanone, le 9-decen-1-ol et la tomate. De plus, le contexte représentant le champ de lavande a été changé par la photographie d'un paysage de campagne.

2.2. Procédure expérimentale

Les trois sessions d'encodage, réparties sur les trois premiers jours, sont identiques à celles décrites précédemment. L'implication des processus de recollection et de familiarité est testée au cours de la phase de rappel, le quatrième jour (Figure 26).

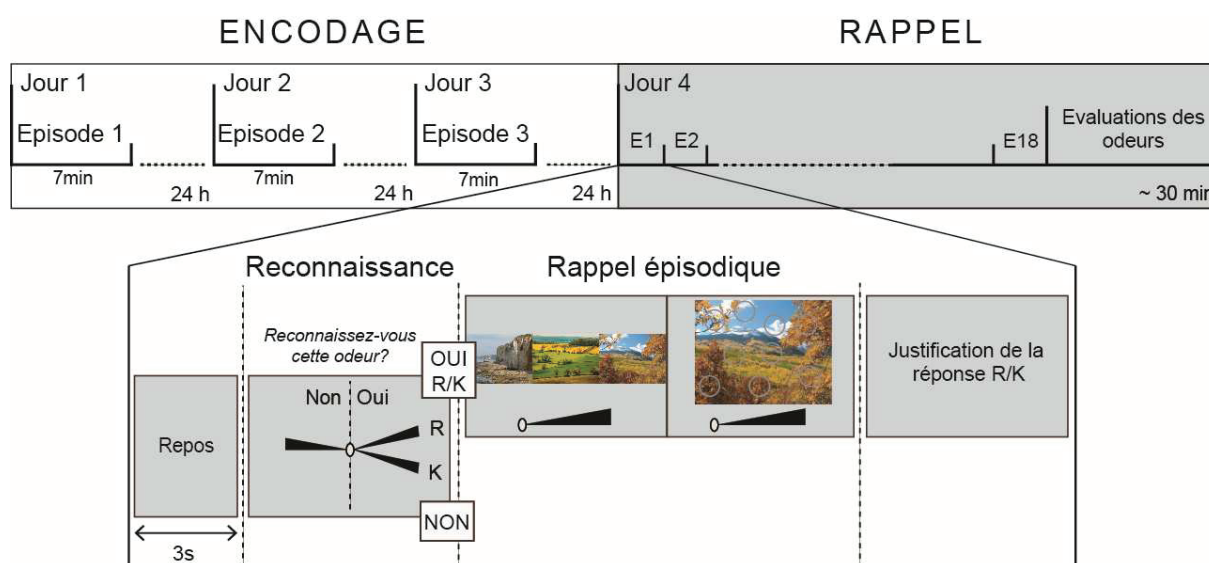


Figure 26. Protocole expérimental. Déroulement des sessions d'encodage et de rappel des épisodes. E, Essai.

Dix-huit odeurs sont alors présentées aux participants (9 odeurs cibles et 9 odeurs distractrices). Pour chaque odeur, les participants déterminent s'ils se *souviennent* de l'odeur (réponse « R »), s'ils *savent* qu'ils l'ont déjà sentie (réponse « K »), ou s'ils ne l'ont jamais sentie dans l'expérience (réponse « Non »). Ils évaluent simultanément la confiance qu'ils ont dans leur réponse en déplaçant un curseur sur une échelle non graduée (plus ils se déplacent vers la partie épaisse de l'échelle plus grande est leur confiance). Quand les participants reconnaissent l'odeur (réponses R et K), ils doivent reconstituer l'épisode dans lequel ils l'ont sentie. Ils indiquent l'image, parmi les trois présentées, et l'emplacement, parmi les 9 cercles, associés à l'odeur pendant l'encodage. Ils évaluent simultanément la confiance dans leurs choix en déplaçant un curseur sur une échelle non graduée. A la fin de chaque essai, les

participants justifient leur choix de réponse R/K. Quand ils rejettent l'odeur, les participants se reposent pendant 3 s jusqu'à l'essai suivant. Au cours du rappel, les participants sont libres d'aller à leur rythme. L'exactitude des réponses est analysée comme précédemment et les suffixes –R et –K sont ajoutés à la fin des réponses pour signifier l'état de conscience qui leur est associé.

A la fin de la tâche de rappel épisodique, les participants sentent à nouveau les odeurs et évaluent leur intensité, familiarité et hédonicité grâce à des échelles non graduées bornées, et en donnent une description le cas échéant. Les évaluations sont *a posteriori* transformées en scores entre 0 et 10. La description des odeurs est transformée en scores de 1 ou 0 selon la présence ou non d'une description (les odeurs étant non familières, il est impossible de les identifier précisément).

3. Principaux résultats

3.1. Les performances de rappel épisodique

Les participants sont très performants pour reconnaître les odeurs cibles (Hit) et se souvenir de l'environnement spatial et contextuel qui leur est associé (WWW) (Figure 27A). Cependant, seules les réponses R, associées à un processus de recollection, permettent aux participants de rappeler l'intégralité des épisodes correctement. Ces résultats démontrent la nécessité du processus de recollection et, inversement, l'insuffisance du sentiment de familiarité pour permettre un rappel épisodique correct.

3.2. L'impact de la familiarité des odeurs

Les résultats révèlent que la familiarité des odeurs favorise le processus de recollection menant au rappel épisodique (Figure 27B). La recollection des souvenirs épisodiques sont générés par des odeurs plus familières que les souvenirs associés à un sentiment de familiarité. De plus, plus les odeurs sont familières, plus elles sont décrites par les participants.

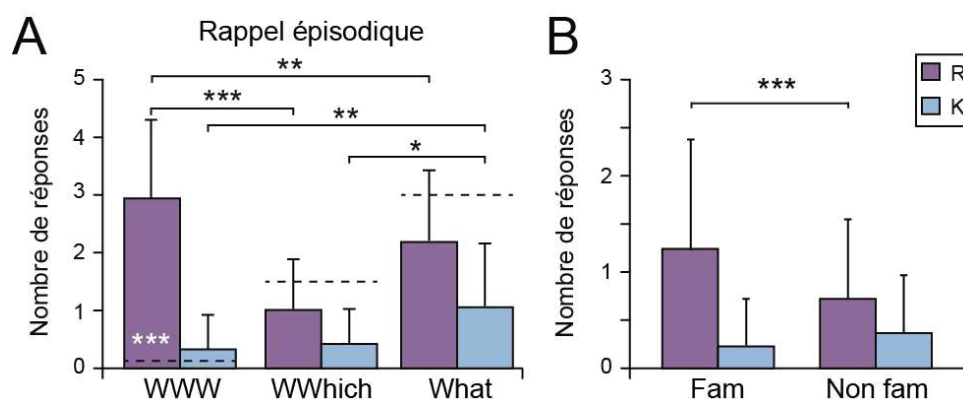


Figure 27. Le rappel épisodique. A) Nombre moyen de réponses R/K dans le rappel épisodique (pour 9 odeurs cibles). B) Nombre de réponses R/K générées par les odeurs familières (Fam) et non familières (Non fam). Le niveau du hasard est représenté par la ligne pointillée et les statistiques significativement au dessus du hasard sont indiquées en blanc. Les barres verticales représentent les déviations standards ; * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$.

4. Conclusion

Cette étude démontre que le processus de recollection est essentiel au rappel correct d'épisodes complexes de type *What, Where, Which context* et que la familiarité, seule, ne peut pas mener au rappel épisodique. Nous montrons aussi que la familiarité des odeurs favorise la recollection. Notre étude suggère donc que la recollection menant au rappel épisodique est facilitée par l'accès à des connaissances sémantiques.

ARTICLE 3

The recollective experience in episodic memory retrieval is enhanced by prior knowledge

Anne-Lise Saive¹*, Jean-Pierre Royet¹, Marc Thévenet¹, Samuel Garcia¹, Jane Plailly¹

¹ Olfaction: from coding to memory team, Lyon Neuroscience Research Center, CNRS UMR 5292 - INSERM U1028 - University Lyon1, Lyon F-69366, France

Running title: The recollective experience of episodic retrieval

***Correspondence:**

Anne-Lise Saive, Olfaction: from coding to memory team, Lyon Neuroscience Research Center

CNRS UMR 5292 - INSERM U1028 - University Lyon1

50 avenue Tony Garnier 69366 Lyon cedex 07, France

e-mail: anne-lise.saive@inserm.fr

Number of words:

Number of figures:

Abbreviations:

CR: Correct rejection

FA: False alarm

WWW: Retrieval of the three dimensions (*What, Where, Which context*) of the episode

WWWhich: Retrieval of the *What* and *Which context* dimensions of the episode

WWhere: Retrieval of the *What* and *Where* dimensions of the episode

What: Retrieval of the *What* dimension of the episode

Abstract

Episodic memory is defined as the conscious re-experience, named *recollection*, of specific events, associated with a feeling of mental time travel. We recently devised a novel approach to investigate episodic memory in humans, allowing the controlled study of the retrieval of rich and complex episodes, composed of unnamable odors (*What*) located spatially (*Where*) within a visual context (*Which context*). While recognition memory is known to entail at least two different states of awareness: *recollection* and *familiarity*, their requirement to retrieve accurate cross-modal *What*, *Where*, *Which* episodic memory is still unresolved. The present study confirmed that both familiarity and recollection can support odor recognition memory, but that the retrieval of a complete episode overwhelmingly needed recollection. Interestingly, we demonstrated that the recollection of accurate episodic memories was promoted by odor familiarity and descriptability. In conclusion, our study suggested that semantical knowledge carried by odors increased recollection, necessary to accurately retrieve complex episodic memories.

Keywords: *Episodic memory; Recognition memory; Recollection; Familiarity; Semantic knowledge; Olfaction; Human.*

1 Introduction

Episodic memory is defined as the conscious re-experience, named *recollection*, of specific events in one's life, associated with a feeling of mental time travel (Tulving, 1972, 2001, 2002). In humans, past event retrieval is investigated through *ecological* and *laboratory-based* approaches. Either, researchers test autobiographical memory by interrogating participants about real-life memories encoded in their past (Fink et al., 1996; Levine et al., 2004; Piolino et al., 2004; Nadel et al., 2007; Janata, 2009), or they test the memorization of artificial episodes created in the laboratory using recognition tasks (Konishi et al., 2000; Daselaar et al., 2003; Donaldson et al., 2010; Royet et al., 2011; Herholz et al., 2012). In animals, the existence of recollection and mental time travel is controversial and some researchers have proclaimed episodic memory unique to humans (Suddendorf and Busby, 2003; Suddendorf and Corballis, 2007). Consequently, *episodic-like memory* approaches, focusing on the different types of information stored in memory (*What* happened, *Where* and *When* or in *Which context*) and not considering the subjective experience, have been developed in animals and then in humans (Clayton and Dickinson, 1998; Griffiths and Clayton, 2001; Clayton et al., 2003; Babb and Crystal, 2006; Crystal, 2009; Pause et al., 2010; Holland and Smulders, 2011; Milton et al., 2011; Easton et al., 2012). To combine at once the richness of real-life memories investigated through ecological approach and the control of memory accuracy possible in laboratory-based approach, we recently developed a novel *laboratory-ecological* task deeply inspired by content-based research (Saive et al., 2013, 2014a, 2014b). This approach allowed the controlled study of the trial-unique free encoding and the retrieval of rich and complex episodes, composed of unnamable odors (*What*) located spatially (*Where*) within a visual context (*Which context*), after a 24h to 72h retention delay

Recognition memory, which is related to the memory of items and corresponds to a simplified approach of episodic memory, has been extensively studied and is known to entail at least two different states of awareness: *recollection* and *familiarity* (Tulving, 1985; Gardiner and Java, 1993; Yonelinas, 2001). The recollective experience has been typically assessed using the Remember/Know (R/K) procedure based on participants' introspection (Tulving, 1985). The participants have to report whether they recognize items on the basis of *remembering* contextual or associative information (*i.e.*, an image, an emotion, a personal experience) or *knowing* that the item is familiar without any conscious recollection. These two processes of recollection and familiarity represent two different forms of memory relying on partially distinct neural substrates (Aggleton and Brown, 1999; Duarte et al., 2004; Rissman

et al., 2010) and being differently affected by factors such as retention delay and intentional encoding (Yonelinas, 2002).

The requirement of recollection and familiarity to retrieve a rich detailed episodic memory is still unresolved. Associative or relational recall such as those involved in episodic memory are assumed to rely mainly on recollection because only a “Remember” response would provide precise and specific information from the studied event (Mandler, 1980; Hockley and Consoli, 1999; Yonelinas, 1999). However, the state of awareness underlying complex episodic memory has been investigated only twice and opposite results have been revealed (Holland and Smulders, 2011; Easton et al., 2012). The objective of the present study was to examine the subjective experience associated with the retrieval of rich multidimensional episodes. By combining in an original way the R/K procedure with our laboratory-ecological approach (Saive et al., 2013, 2014b), we investigated (*i*) the respective requirement of recollection and of familiarity in episodic memory retrieval and (*ii*) the variables accompanying the recollective experience.

2 Materials and Methods

2.1 Participants

Twenty-three healthy participants [15 women; age: 21.9 ± 2.02 years (mean \pm standard deviation)] consented to participate in the experiment. All participants were right-handed and reported normal senses of smell and no visual impairments. They provided written informed consent as required by the local Institutional Review Board in accordance with French regulations for biomedical experiments with healthy volunteers [Ethical Committee of CPP Sud-Est IV (CPP 11/007), ID RCB: 2010-A-01529-30, January 25, 2011] and received financial compensation. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.2 Stimuli and materials

2.2.1 Stimuli

Eighteen odorants subdivided into two sets (Sets 1 and 2) of nine odorants each, mostly used in earlier studies (Saive et al., 2013, 2014b), were selected based on their distinctiveness and relatively low identifiability and familiarity. Set 1 was composed of butanol, carrot, cis-3-hexenyl salicylate, dihydromyrcenol, heptanon, methyl octine carbonate, musk, rosemarel and stemone. Set 2 was composed of 9-decen-1-ol, basil, birch oil, citronellol, ethyl acetyl acetate,

linalyl acetate, rose oxide, tobacco and tomato. The odorants were presented using a twenty-channel computer-controlled olfactometer that was connected to the nostrils. The participants were requested to breathe normally and avoid sniffing behaviors. Their respiratory signal was acquired using a nasal cannula and was used to trigger the odor stimulation through an airflow sensor. The airflow rate was set at 3 l/min, and the odorants were delivered over 4 s.

Three landscape pictures presented full-screen constituted the visual contexts (a coastal cliff, a countryside and a mountain landscape), in which three orange circles symbolized three spatial locations associated with an odor (Figure 1A).

2.2.2 Multidimensional episodes

Three multidimensional episodes, each composed of three odors (What) associated with specific locations (Where) within a given visual context (Which context), were created. All spatial locations and odors differed between episodes. To limit associative semantic processes, the odors, spatial locations and visual contexts were arbitrary linked. An in-house LabView software (National Instruments[®], Austin, TX, USA) connected to the olfactometer controlled the presentation of odors, pictures and circles and recorded the participants' responses and breathing throughout the experiment. To interact with the software, the participants used a trackball. When they clicked on a circle, the odor stimulus was delivered at the beginning of the subsequent expiration, enabling the odor to be perceived at the beginning of the next inspiration. The volume, amplitude and duration of each inspiratory cycle were measured, and the respiratory frequency was calculated.

2.3 Experimental Procedure

The experimental procedure consisted of four sessions performed over the course of four successive days. The encoding took place during the first three sessions and the retrieval occurred on the fourth session (Figure 1B). A full night of sleep followed each of the encoding sessions to promote consolidation and to reduce interference (Maquet, 2001; Stickgold, 2005). Participants completed the four sessions at the same time of the day to limit the differential influence of internal states (hunger, satiety) on olfactory and cognitive processes between sessions (Jiang et al., 2008; Plailly et al., 2011).

2.3.1 Encoding session

During encoding, the participants freely discovered one episode per day for 7 min (Figure 1B). They were asked to explore all dimensions of the episode as much as possible by paying attention to the background picture, the circles superimposed on this background, and

the odors that were delivered when clicking on the circles. No memorization instruction was given, thereby ensuring free encoding, similar to what arises in real-life situations (see Supplementary S1 for complete participant encoding instructions). The participants were only informed that they would be questioned about their perception of the episodes on the fourth day. The order of the three episodes was counterbalanced between participants.

2.3.2 Retrieval session

To investigate the states of awareness accompanying episodic retrieval, we adapted the retrieval procedure of Saive et al (2014b) to allow for a one-step R/K procedure (Figure 1B) (see Supplementary S2 for complete participant retrieval instructions). The retrieval session consisted of one block of 18 trials, corresponding to the presentation of 9 target odors randomly intermixed along with 9 distractor odors. The use of Set 1 or Set 2's odorants as target or distractor was counterbalanced between participants.

Odor recognition task. For each odor, the participants had to decide if they recognized the smell or not. If they did, they had to determine whether they 'remembered' the odor from the studied episodes ("R" response), or whether they just 'knew' that it was old ("K" response). R responses represented a conscious recollection of some specific contextual information associated with the odor during the encoding (*i.e.*, a picture, a personal experience), whereas K responses represented a feeling of knowing in the absence of conscious recollection of the odor previous presentation. When giving their responses the participants were asked to simultaneously rate their subjective level of confidence using a slider on a non-graduated scale. This procedure has been adapted from Ingram et al. (2012). The distinction between R/K responses and confidence strength was emphasized and the participants were explained that both recollection and familiarity can vary in strength (Ingram et al., 2012; Migo et al., 2012). Detailed instructions and examples explaining the differences between R and K judgments were given to the participants and their comprehension was checked before the retrieval session (Supplementary materials, Retrieval session).

Episodic retrieval task. Following the R and K responses, the participants were asked to retrieve the entire episode associated with the odor by choosing both a visual context (one of the three pictures), and a location (one of the nine circles superimposed on the chosen picture). They also had to rate their level of confidence for both the picture and the location using a slider on a non-graduated scale. A response was considered as correct when the participants selected both the accurate context and the specific location previously associated with the odor during the encoding. When the participants rejected the odor ("No" response),

they rest until the next trial during 3 s. All the retrieval steps were self-paced. At the end of each trial, the participants were asked to explain their R/K responses. These justifications were used to correct for misattributions when necessary.

Rating of odor pleasantness, intensity and familiarity, and odor description. At the end of the retrieval session, the participants were asked to rate the odorants in terms of pleasantness, intensity, and familiarity using non-graduated scales and to describe them when possible.

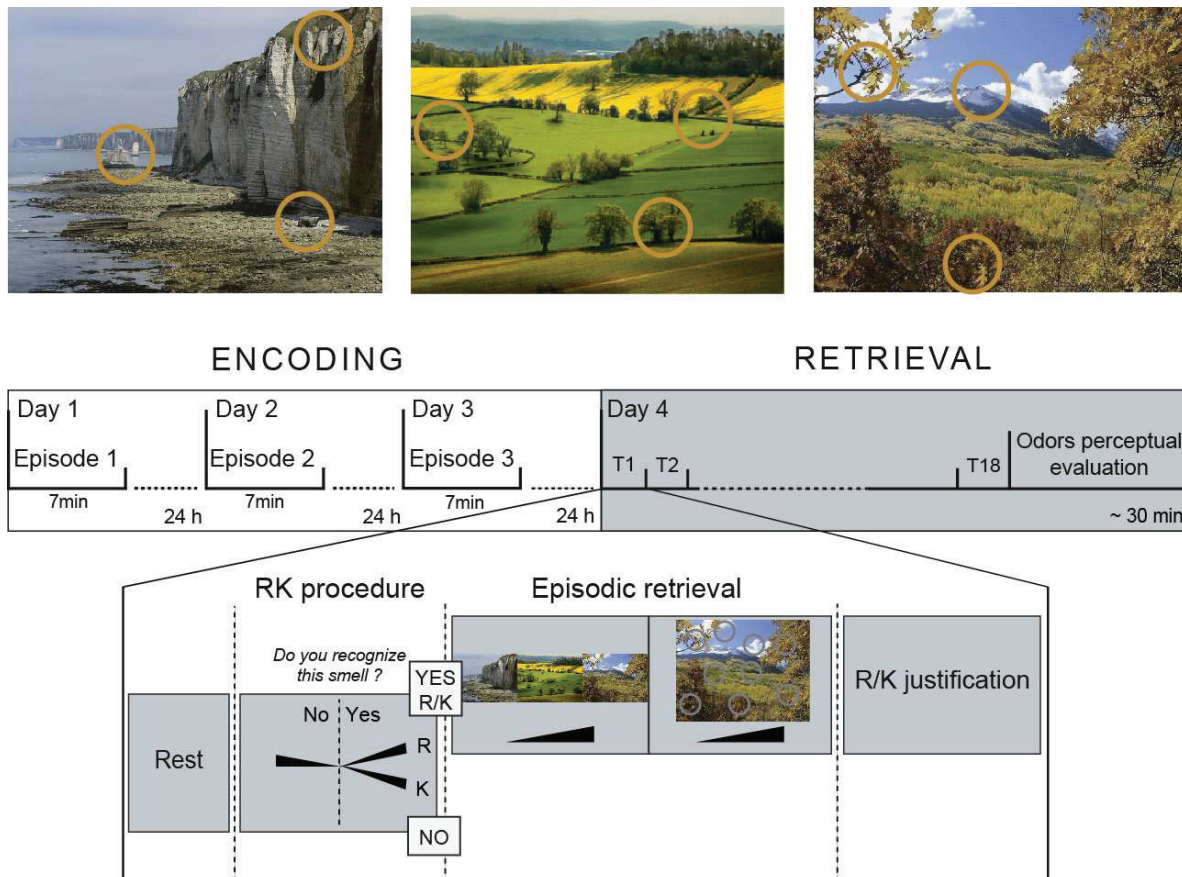


Figure 1. Episodic retrieval task design and Remember/Know procedure. (A) The three spatio-contextual environments of the episodes. Orange circles represent the spatial locations associated with an odor. (B) The temporal course of the encoding and retrieval sessions. During the encoding, the participants discovered one episode per day over three days. On the fourth day, the memory of the episodes was evaluated using an odor recognition task (R/K procedure) followed for the R and K trials by an episodic retrieval task. K, Know; R, Remember; T, Trial.

2.4 Data analysis

During retrieval, recognition memory performance was assessed using parameters from the signal detection theory (Lockhart and Murdock, 1970). Four response categories were defined: Hit and Miss corresponded to accurate recognition and inaccurate rejection of target odors, and correct rejection (CR) and false alarm (FA) corresponded to accurate rejection and

inaccurate recognition of distractor odors. A memory score (d'_L) reflecting the participant's ability to discriminate between the target and distractor odors was calculated, as proposed by Snodgrass and Corwin (1988) (see Supplementary S3 for detailed calculations).

In the episodic retrieval test, we defined four types of responses depending on the accuracy of the memory triggered by accurate odor recognition (Hit). When the participants correctly recognized the target odors, they could accurately remember both the location and the context (WWW), the location only (WWhere), the context only (WWhich) or they could be mistaken about both dimensions (What). The theoretical proportions of these different episodic combinations were 0.019, 0.037, 0.148 and 0.296, respectively (see Supplementary S4 for detailed calculations). The WWhere response occurred only once for one participant and was therefore excluded from the analyses. The number of R/K responses was calculated for the different response categories: FA, Hit, WWW, WWhich and What and the subscripts R or K were added to indicate the corresponding conditions (*e.g.*, FA_R, FA_K, WWW_R, WWW_K). The recollection score (*Rec*; Jacoby, 1991) reflecting the proportion of accurate recollection was calculated as follows:

$$Rec = \frac{Hit_R}{Hit} - \frac{FA_R}{FA}$$

where Hit_R and FA_R represent the numbers of accurate and inaccurate recollections, respectively. The probability to randomly give a R, K or No response being equal, the calculation of theoretical proportions of the different R/K episodic combinations was 0.006 for WWW (*i.e.*, 0.019/3), 0.049 for WWhich (*i.e.*, 0.148/3), and 0.099 for What (*i.e.*, 0.296/3).

The confidence evaluations were *a posteriori* transformed into values from 0 to 1. The confidence for episodic retrieval responses were defined as the means of context and location confidences. The breathing parameters (*i.e.*, the mean volume, amplitude and duration of the inspiratory cycles and the respiratory frequency) were extracted between the odor delivery and the R/K responses for all responses.

The pleasantness, intensity, and familiarity ratings were *a posteriori* transformed into values from 0 to 10 and the odors descriptions were transformed into scores of 1 and 0 based on whether the participants provided any description (*e.g.*, minty, spicy) or not (they were no veridical label because odors were non-common odors).

2.5 Statistical analysis

The main effects of the factors and interactions were determined using repeated measures ANOVAs for the variable "Number of responses". Breathing parameters, and odor and

context confidences were analyzed using two-ways ANOVAs in order to allow for statistical comparisons even in the absence of some conditions for some participants. ANOVAs were followed by *post-hoc* bilateral Student *t*-tests when main effects and/or interactions were significant. The “Proportions of responses” were compared with respective theoretical proportions using Student *t*-tests. The effects were considered significant at $p < 0.05$. Statistical analyses were performed using Statistica (StatSoft®, Tulsa, OK, USA).

3 Results

3.1 Odor pleasantness, intensity and familiarity

On average, the odorants were perceived as relatively neutral (4.83 ± 1.13 range: 3.36-6.74), moderately intense (6.22 ± 0.76 range: 4.14-7.24) with all odors being perceivable, and moderately familiar (5.10 ± 1.25 range: 3.76-7.10) and describable (0.63 ± 0.43).

3.2 Memory performance

3.2.1 Odor recognition

The participants were very proficient in recognizing old odors and rejecting new ones, as indicated by a high memory score ($d'_L = 3.30 \pm 1.37$) and a number of correct responses (Hit = 7.57 ± 1.44 out of 9 target odors; CR = 7.52 ± 1.16 out of 9 distractor odors) far above chance level ($t_{(22)}$'s > 10.21 , $p_s < 0.001$). This pattern of behavioral performance replicates our previous results (Saive et al., 2013, 2014b) and indicates that the addition of the R/K procedure did not alter recognition performance.

When recognizing an odor, the participants made simultaneously a R/K judgment (Figure 2A). The effect of the R/K responses (R, K) and of the accuracy of the odor recognition (Hit, FA) on the number of responses was tested. A significant effect of R/K responses [$F_{(1, 22)} = 42.07$, $p = 0.001$] indicated a higher number of R (6.83 ± 2.33) than K responses (2.65 ± 4.47). A significant interaction of R/K-by-recognition accuracy [$F_{(1, 22)} = 32.39$, $p = 0.001$] revealed that this pattern of R/K response was observed for accurate recognitions (Hit_R and Hit_K; $p = 1.10^{-6}$) but not for inaccurate recognitions (FA_R and FA_K; $p = 0.36$). Accurate recognitions were preferentially generated by R responses, whereas false memories were indifferently associated with R or K responses. Within R as within K responses, the number of accurate recognitions (Hit) was higher than the number of inaccurate recognitions (FA) ($p_s < 0.020$). The higher number of Hit_R than FA_R was consistent with a recollection score far above the chance value of zero (0.55 ± 0.22 ; $p = 0.001$) and reflected

that remembering responses mainly lead to accurate odor recognition. The higher number of Hit_K than FA_K indicated that the feeling of knowing was sufficient to achieve odor recognition.

3.2.2 Episodic retrieval

Number of responses. Following the accurate recognition of old odors (Hit), the participants were asked to retrieve the contextual and spatial dimensions of the episode associated with the odor. The numbers of accurate and inaccurate episodic retrieval responses (WWW: 3.09 ± 1.31 ; What: 3.09 ± 1.53) were significantly higher than the number of incomplete retrieval responses (WWhich: 1.35 ± 0.88) [$F_{(2, 44)} = 11.14$, $p = 0.001$; *post-hocs*, $p_s < 0.001$]. Moreover, the number of accurate episodic retrieval responses (WWW) was far above chance level ($t_{(22)} = 10.68$, $p = 0.001$), while the numbers of incomplete (WWhich) and inaccurate (What) episodic retrieval responses were not significantly different from chance ($t_{(22)}$'s > 0.07 , $p_s > 0.20$). Thus, either the participants retrieved complete episodes triggered by accurate odor recognition, or they answered randomly.

The accuracy of the episodic retrieval triggered by odor recognitions associated with either R or K responses were examined (Figure 2B). The effect of the R/K (R, K) and of the Episodic (WWW, WWhich, What) responses on the number of responses was tested. Results showed a significant interaction between both factors [$F_{(2, 44)} = 14.62$, $p = 0.001$] explained by a higher number of R than K responses in the three episodic conditions (WWW, $p = 0.001$; WWhich, $p = 0.034$; What, $p = 0.001$). A higher number of R responses for WWW (WWhich, $p = 0.001$ and What, $p = 0.010$) and of K responses for What (WWW, $p = 0.010$ and WWhich, $p = 0.023$) than for the other two respective episodic conditions were found. In addition, the number of R responses was significantly higher than the number of theoretical random responses for the WWW condition ($t_{(22)} = 9.76$, $p = 0.001$), but not significantly different from chance for the WWhich and What conditions ($t_{(22)} = 0.39$ and $t_{(22)} = 1.27$, $p_s > 0.05$). The numbers of K responses were not significantly different or were significantly lower than the corresponding number of random responses for the WWW ($t_{(22)} = 1.66$, $p = 0.10$), and for the WWhich and What ($t_{(22)} = -4.09$ and $t_{(22)} = -3.57$, $p_s < 0.001$) conditions. In brief, the complete and accurate episodic retrieval was observed only when the participants accurately remembered the information (WWW_R), but not when their responses were based on a feeling of knowing (WWW_K).

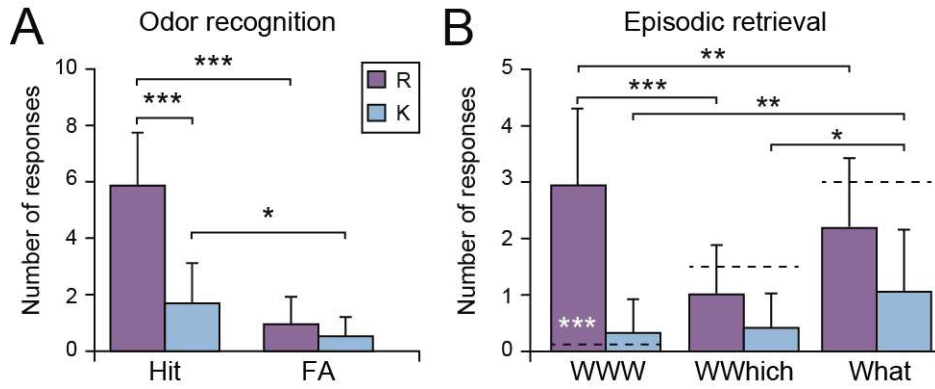


Figure 2. Memory performance. Mean numbers of R/K responses for A) the accurate and inaccurate odor recognition (Hit, FA), and for B) the episodic retrieval (WWW, WWhich and What). The dashed horizontal lines indicate the mean chance levels for WWW, WWhich and What responses, respectively. Vertical bars represent the SD; in black, $* p < 0.05$, $** p < 0.01$, $*** p < 0.001$; in white, $*** p < 0.001$ above chance level.

3.2.3 Confidence evaluations

We examined the confidence for the odor recognition response and for the visuospatial context retrieval, and tested whether it differed with R/K and with episodic retrieval (WWW, WWhich, What) responses. For the odor recognition, the results showed a significant effect of R/K response [$F_{(1, 83)} = 8.67$, $p = 0.004$] (Figure 3A, Odor), but not significant effect of Episodic response [$F_{(2, 83)} = 1.54$, $p = 0.22$], and no significant interaction between both factors [$F_{(2, 83)} = 0.89$, $p = 0.42$]. For the visuospatial context retrieval, we observed a significant effect of R/K factor [$F_{(1, 83)} = 24.85$, $p < 0.001$] (Figure 3A, Context), but not significant effect of Episodic factor [$F_{(2, 83)} = 2.25$, $p = 0.11$], and no significant interaction between both factors [$F_{(2, 83)} = 0.16$, $p = 0.85$]. In brief, the confidence the participants had in their response, both during odor recognition and visuospatial context retrieval, was higher when they experienced a recollection than a feeling of knowing.

High confidence responses. To disentangle the R/K responses from the confidence judgments, we considered only the high-confidence R/K responses, where odor confidence was equal or superior to the mean odor confidence (0.73 ± 0.19). The effects of the R/K (R, K) and of the Episodic (WWW, WWhich, What) responses on the number of high confidence responses were similar to those obtained with all responses [R/K: $F_{(1, 22)} = 43.45$, $p = 0.001$; Episodic: $F_{(2, 44)} = 11.93$, $p = 0.001$; R/K-by-Episodic: $F_{(2, 44)} = 14.78$, $p = 0.001$]. Similarly, the number of WWW_R was significantly above chance ($t_{(22)} = 10.46$, $p = 0.001$) and the number of WWW_K responses did not differ from the number of random responses ($t_{(22)} =$

1.39, $p = 0.20$). In other words, a feeling of knowing, even associated with a high level of confidence, was not sufficient to generate accurate episodic retrieval.

3.3 Experimental variables accompanying recollection

Breathing. We explored whether volumes, durations, amplitudes and frequencies of the inspirations measured during retrieval varied as a function of RK and Episodic responses. The inspiration measures did not vary as a function of R/K responses and Episodic retrieval responses [$F_{(1, 83)}$'s ≤ 2.14 , $p_s \geq 0.14$ and $F_{(2, 83)}$'s ≤ 1.49 , $p_s \geq 0.23$], and no significant interactions between these factors were found [$F_{(2, 83)}$'s ≤ 0.36 , $p_s \geq 0.70$].

Odors' familiarity and pleasantness. We examined whether the R/K (R, K) and the Episodic retrieval (WWW, WWhich, What) responses varied as function of the odors' Familiarity (Unfamiliar, Familiar) and Pleasantness (Unpleasant, Neutral, Pleasant). The familiarity of odors significantly influenced the R/K responses [$F_{(1, 22)} = 7.33$, $p = 0.002$], but did not significantly influence the Episodic retrieval [$F_{(2, 44)} = 0.81$, $p = 0.45$], and no significant interaction between these factors was found [$F_{(2, 44)} = 2.53$, $p = 0.09$]. The familiar odors generated more recollective experience than the unfamiliar odors (Figure 3B). Furthermore, the odors familiarity was significantly positively correlated with odors Descriptability [$r = 0.80$, $t_{(1, 18)} = 5.35$, $p = 6.10^{-5}$, Pearson's test]. Thus, the more familiar the odors, the more they were described by the participants. No significant difference of R/K [$F_{(2, 44)} = 0.04$, $p = 0.96$] and Episodic retrieval [$F_{(4, 88)} = 0.62$, $p = 0.65$] responses or interaction between these factors [$F_{(4, 88)} = 0.41$, $p = 0.80$] were found between odor pleasantness categories.

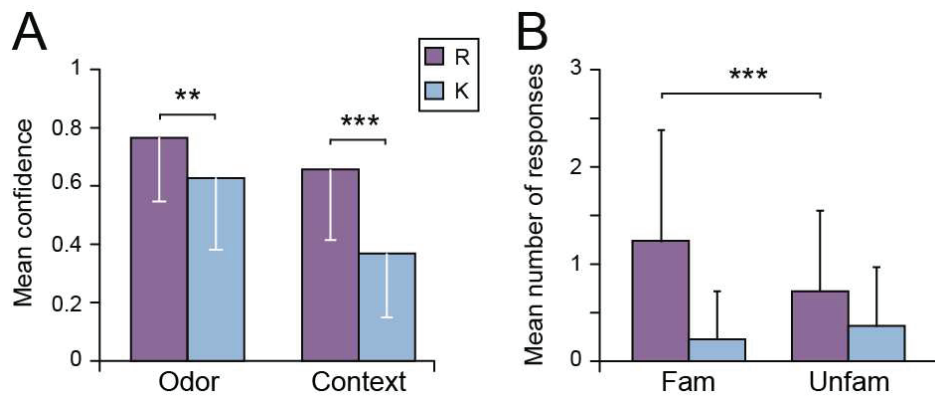


Figure 3. Confidence ratings and familiarity evaluations of odors. A) Mean levels of confidence for the R/K responses for the odor recognition response (Odor) and for the visuospatial context retrieval (Context). B) Mean numbers of R/K responses as a function of familiarity of odors. Fam, Familiar; Unfam, Unfamiliar; Vertical bars represent the SD; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

4 Discussion

The present study examined the involvement of recollection and familiarity in complex episodic memory retrieval by investigating the cued-recall of rich and close-to-real-life episodes triggered by odor. While familiarity and recollection both supported accurate recognition memory, the retrieval of the full episode overwhelmingly needed recollection. The recollective experience was related with a higher level of confidence than the feeling of knowing. Interestingly, the recollection of accurate episodic memories was promoted by semantical knowledge carried by the odor cue, with higher odor familiarity and descriptability favoring the recollection.

Our results strengthened and extended previous research (Holland and Smulders, 2011; Easton et al., 2012) by demonstrating the requirement of recollection in cued-retrieval of *What-Where-Which* episodic memory. Holland et al. (2011) first developed a *What-Where-When* memory task, in which the participants had to remember the locations of a room in which they chose to hide coins on two consecutive days. No R/K procedure was conducted but participants reported using a mental time travel strategy to recall the spatial locations, expressing a recollective experience. Shortly after, Easton et al. (2012) created a task where the participants were asked to recognize associations of either the day (*When*) or the visual context (*Which*) with an abstract symbol (*What*) located in a particular spot on screen (*Where*). The authors compared the recollective experience accompanying recognition in both cases and showed that the *What-Where-Which* memory task could be accurately performed using recollection only, contrary to the *What-Where-When* memory task solvable using either recollection or familiarity. The authors suggested that the requirement of recollection in the *What-Where-When* memory task was circumvented by using an alternative non-episodic strategy based on the strength of familiarity. In other terms, the strength of the memory trace could reflect how long ago the episode was discovered and therefore could be used as a temporal cue to recall the day when the participants discovered the episode. While our study differed somehow from the *What-Where-Which* experiment of Easton et al. (2012), by using more ecological conditions and cued retrieval procedure, it favored their conclusions and provided evidence for the necessity of recollection to freely retrieved accurate *What-Where-Which* episodes cued by odors.

In associative recognition studies, the contribution of recollection and familiarity depends on the semantic links existing between items and on the cross-modality of the associations. Recollection is required to recognize associations between arbitrary items (e.g., Donaldson

and Rugg, 1998; Hockley and Consoli, 1999). In addition, between-domains associations formed between different kinds of items or modalities (*e.g.*, faces and voices) relies on recollection more than intra-item or within-domain associations (Mayes et al., 2007; Tibon et al., 2014). On the contrary, familiarity is greater for intra-item associations, when paired words form a compound word, than in within-domain associations, when words are unrelated (Giovanello et al., 2006). Overall, these results suggest that the more distant the items in term of semantic links or modality, the more their retrieval necessitate recollection. In our task, the participants were asked to freely retrieve specific associations made of items of different modality, arbitrary linked. Consistently with previous studies, although the different features of the complex cross-modal episodes were strongly associated, only recollection was able to support their retrieval.

In our study, the likelihood of recollective experience during recognition relied on the personal semantic relevance of the odor (odor familiarity and descriptability). In all sensory modalities, the feeling of familiarity involves regions implicated in semantic knowledge (Royet et al., 1999; Platel et al., 2003; Savic and Berglund, 2004; Plailly et al., 2005, 2007; Barense et al., 2011). Familiar odors have been reported to evoke semantic information promoting odors identification (Royet et al., 1996) and to generate greater recollective experience (Larsson et al., 2006). Most of studies revealed that semantic memory influences episodic memory retrieval by modulating recollection processes (Yonelinas, 2002). On the opposite, a recent study suggested that semantic coherence influences the engagement of episodic retrieval by modulating feeling of knowing (Greve et al., 2007). In other words, the question is whether semantic knowledge enhances episodic memory by modulating either recollection-based retrieval or familiarity-based retrieval. Our findings favored the former hypothesis and revealed that semantic knowledge increased recollective processes allowing the remembering of the whole content of the memory (the odor and its spatio-contextual environment).

How did familiarity promote recollection? First, when retrieving experienced events, we piece together our memory for the items (persons, objects) and for the context under which we encoded these items. The context of the events is part of lifetime periods and contains semantic and conceptual information (*i.e.*, locations, dates, relationships) (Conway and Pleydell-Pearce, 2000; Conway, 2009). Here, our results argue for the idea that the feeling of familiarity enhances the description of the odors even if they were mostly limited to an adjective or an olfactory note (*e.g.*, minty, spicy). Associating the odors with prior semantic knowledge seems to promote its recognition and the recollection of contextual details.

Second, processing information in relation to the self is also known to increase the recollective processes during memory retrieval (Conway and Dewhurst, 1995; Lalanne et al., 2013). We could suppose that the familiarity evoked by prior encountered odors enhances self-reference processes during encoding and therefore could increase recollection during episodic retrieval.

Many studies examining the subjective processes accompanying recognition memory are based on the fact that, on average, recollection is associated with high confident responses whereas feeling of knowing is associated with low confident responses (Yonelinas, 1994; Dunn, 2004, 2008; for review, Yonelinas et al., 2010). During odor recognition and episodic retrieval, our results were in line with these studies and corroborated that recollection was associated with a higher level of confidence, for both the odor and the context, than the feeling of knowing. Thus, it could be claimed that the impossibility for the feeling of knowing to support accurate episodic retrieval would be related to the low confidence the participants had in their responses rather than to the state of awareness. However, even when restricting our analysis to high confidence value responses, we observed similar pattern of results which argued for the requirement of recollection to retrieve episodic memories.

In brief, our results proved that cross-modal *What*, *Where*, *Which* accurate episodic retrieval overwhelmingly relied on recollective processes. In addition, the feeling of familiarity evoked by prior encountered odors increased the recollective experience leading to accurately remember the odor and its associated dimensions. Familiar odors benefited from a greater semantic coherence which induced a stronger episodic memory trace and a greater recollection during episodic retrieval than unfamiliar odors. Altogether, our study suggested that a semantic access to episodic memory, promoted by odor familiarity, increased accurate recollection of complex episodic memories.

Conflict of Interest Statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Acknowledgments

This work was supported by the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) and research grants from the Région Rhône-Alpes (CIBLE 10 015 772 01). It was performed within the framework of the LABEX Cortex (NR-11-LABX-0042) of Université de Lyon, within the program “Investissements d’Avenir” (ANR-11-IDEX-0007) operated by the French National Research Agency (ANR). Anne-Lise Saive was funded by the Roudnitska Foundation.

5 References

- Aggleton JP, Brown MW (1999) Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci* 22:425–444; discussion 444–489.
- Babb SJ, Crystal JD (2006) Episodic-like memory in the rat. *Curr Biol* 16:1317–1321.
- Barense MD, Henson RNA, Graham KS (2011) Perception and conception: temporal lobe activity during complex discriminations of familiar and novel faces and objects. *J Cogn Neurosci* 23:3052–3067.
- Clayton NS, Bussey TJ, Dickinson A (2003) Can animals recall the past and plan for the future? *Nat Rev Neurosci* 4:685–691.
- Clayton NS, Dickinson A (1998) Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays. *Nature* 395:272–274.
- Conway MA (2009) Episodic memories. *Neuropsychologia* 47:2305–2313.
- Conway MA, Dewhurst SA (1995) The self and recollective experience. *Applied Cognitive Psychology* 9:1–19.
- Conway MA, Pleydell-Pearce CW (2000) The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychol Rev* 107:261–288.
- Crystal JD (2009) Elements of episodic-like memory in animal models. *Behav Processes* 80:269–277.
- Daselaar SM, Veltman DJ, Rombouts SARB, Raaijmakers JGW, Jonker C (2003) Neuroanatomical correlates of episodic encoding and retrieval in young and elderly subjects. *Brain* 126:43–56.

- Donaldson DI, Rugg MD (1998) Recognition memory for new associations: electrophysiological evidence for the role of recollection. *Neuropsychologia* 36:377–395.
- Donaldson DI, Wheeler ME, Petersen SE (2010) Remember the source: dissociating frontal and parietal contributions to episodic memory. *J Cogn Neurosci* 22:377–391.
- Duarte A, Ranganath C, Winward L, Hayward D, Knight RT (2004) Dissociable neural correlates for familiarity and recollection during the encoding and retrieval of pictures. *Brain Res Cogn Brain Res* 18:255–272.
- Dunn JC (2004) Remember-know: a matter of confidence. *Psychol Rev* 111:524–542.
- Dunn JC (2008) The dimensionality of the remember-know task: a state-trace analysis. *Psychol Rev* 115:426–446.
- Easton A, Webster LAD, Eacott MJ (2012) The episodic nature of episodic-like memories. *Learn Mem* 19:146–150.
- Fink GR, Markowitsch HJ, Reinkemeier M, Bruckbauer T, Kessler J, Heiss WD (1996) Cerebral representation of one's own past: neural networks involved in autobiographical memory. *J Neurosci* 16:4275–4282.
- Gardiner JM, Java RI (1993) Recognition memory and awareness: An experiential approach. *European Journal of Cognitive Psychology* 5:337–346.
- Giovanello KS, Keane MM, Verfaellie M (2006) The contribution of familiarity to associative memory in amnesia. *Neuropsychologia* 44:1859–1865.
- Greve A, van Rossum MCW, Donaldson DI (2007) Investigating the functional interaction between semantic and episodic memory: Convergent behavioral and electrophysiological evidence for the role of familiarity. *NeuroImage* 34:801–814.
- Griffiths DP, Clayton NS (2001) Testing episodic memory in animals: a new approach. *Physiol Behav* 73:755–762.
- Herholz SC, Halpern AR, Zatorre RJ (2012) Neuronal Correlates of Perception, Imagery, and Memory for Familiar Tunes. *J Cognitive Neurosci* 24:1382–1397.
- Hockley WE, Consoli A (1999) Familiarity and recollection in item and associative recognition. *Mem Cognit* 27:657–664.
- Holland SM, Smulders TV (2011) Do humans use episodic memory to solve a What-Where-When memory task? *Anim Cogn* 14:95–102.
- Ingram KM, Mickes L, Wixted JT (2012) Recollection can be weak and familiarity can be strong. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 38:325–339.
- Janata P (2009) The neural architecture of music-evoked autobiographical memories. *Cereb Cortex* 19:2579–2594.

- Jiang T, Soussignan R, Rigaud D, Martin S, Royet J-P, Brondel L, Schaal B (2008) Alliesthesia to food cues: heterogeneity across stimuli and sensory modalities. *Physiol Behav* 95:464–470.
- Konishi S, Wheeler ME, Donaldson DI, Buckner RL (2000) Neural correlates of episodic retrieval success. *Neuroimage* 12:276–286.
- Lalanne J, Rozenberg J, Grolleau P, Piolino P (2013) The self-reference effect on episodic memory recollection in young and older adults and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 10:1107–1117.
- Larsson M, Oberg C, Backman L (2006) Recollective experience in odor recognition: influences of adult age and familiarity. *Psychol Res* 70:68–75.
- Levine B, Turner GR, Tisserand D, Hevenor SJ, Graham SJ, McIntosh AR (2004) The functional neuroanatomy of episodic and semantic autobiographical remembering: a prospective functional MRI study. *J Cogn Neurosci* 16:1633–1646.
- Lockhart R, Murdock B (1970) Memory and the theory of signal detection. *Psychological Bulletin* 74:100–109.
- Mandler G (1980) Recognizing: The judgment of previous occurrence. *Psychological Review* 87:252–271.
- Maquet P (2001) The role of sleep in learning and memory. *Science* 294:1048–1052.
- Mayes A, Montaldi D, Migo E (2007) Associative memory and the medial temporal lobes. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)* 11:126–135.
- Migo EM, Mayes AR, Montaldi D (2012) Measuring recollection and familiarity: Improving the remember/know procedure. *Consciousness and Cognition* 21:1435–1455.
- Milton F, Muhlert N, Butler CR, Smith A, Benattayallah A, Zeman AZ (2011) An fMRI study of long-term everyday memory using SenseCam. *Memory* 19:733–744.
- Nadel L, Campbell J, Ryan L (2007) Autobiographical memory retrieval and hippocampal activation as a function of repetition and the passage of time. *Neural Plast* 2007:90472.
- Pause BM, Jungbluth C, Adolph D, Pietrowsky R, Dere E (2010) Induction and measurement of episodic memories in healthy adults. *J Neurosci Meth* 189:88–96.
- Piolino P, Giffard-Quillon G, Desgranges B, Chételat G, Baron J-C, Eustache F (2004) Re-experiencing old memories via hippocampus: a PET study of autobiographical memory. *Neuroimage* 22:1371–1383.
- Plailly J, Bensafi M, Pachot-Clouard M, Delon-Martin C, Kareken DA, Rouby C, Segebarth C, Royet J-P (2005) Involvement of right piriform cortex in olfactory familiarity judgments. *NeuroImage* 24:1032–1041.
- Plailly J, Luangraj N, Nicklaus S, Issanchou S, Royet J-P, Sulmont-Rossé C (2011) Alliesthesia is greater for odors of fatty foods than of non-fat foods. *Appetite* 57:615–622.

- Plailly J, Tillmann B, Royet J-P (2007) The feeling of familiarity of music and odors: the same neural signature? *Cereb Cortex* 17:2650–2658.
- Platel H, Baron JC, Desgranges B, Bernard F, Eustache F (2003) Semantic and episodic memory of music are subserved by distinct neural networks. *Neuroimage* 20:244–256.
- Rissman J, Greely HT, Wagner AD (2010) Detecting individual memories through the neural decoding of memory states and past experience. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:9849–9854.
- Royet JP, Koenig O, Gregoire MC, Cinotti L, Lavenne F, Le Bars D, Costes N, Vigouroux M, Farget V, Sicard G, Holley A, Mauguier F, Comar D, Froment JC (1999) Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors. *J Cogn Neurosci* 11:94–109.
- Royet J-P, Morin-Audebrand L, Cerf-Ducastel B, Haase L, Issanchou S, Murphy C, Fonlupt P, Sulmont-Rossé C, Plailly J (2011) True and false recognition memories of odors induce distinct neural signatures. *Front Hum Neurosci* 5:65.
- Royet JP, Paugam-Moisy H, Rouby C, Zighed D, Nicoloyannis N, Amghar S, Sicard G (1996) Is short-term odour recognition predictable from odour profile? *Chemical senses* 21:553–566.
- Saive A-L, Ravel N, Thévenet M, Royet J-P, Plailly J (2013) A novel experimental approach to episodic memory in humans based on the privileged access of odors to memories. *J Neurosci Methods* 213:22–31.
- Saive A-L, Royet J-P, Plailly J (2014a) A review on the neural bases of episodic odor memory: from laboratory-based to autobiographical approaches. *Front Behav Neurosci* 8:240.
- Saive A-L, Royet J-P, Ravel N, Thévenet M, Garcia S, Plailly J (2014b) A unique memory process modulated by emotion underpins successful odor recognition and episodic retrieval in humans. *Front Behav Neurosci* 8:203.
- Savic I, Berglund H (2004) Passive perception of odors and semantic circuits. *Hum Brain Mapp* 21:271–278.
- Snodgrass JG, Corwin J (1988) Pragmatics of measuring recognition memory: applications to dementia and amnesia. *J Exp Psychol Gen* 117:34–50.
- Stickgold R (2005) Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 437:1272–1278.
- Suddendorf T, Busby J (2003) Mental time travel in animals? *Trends Cogn Sci (Regul Ed)* 7:391–396.
- Suddendorf T, Corballis MC (2007) The evolution of foresight: What is mental time travel, and is it unique to humans? *Behav Brain Sci* 30:299–313; discussion 313–351.
- Tibon R, Gronau N, Scheuplein A-L, Mecklinger A, Levy DA (2014) Associative recognition processes are modulated by the semantic unitizability of memoranda. *Brain Cogn* 92C:19–31.

- Tulving E (1972) Episodic and semantic memory. In: *Organization of memory*, pp 381–405
Tulving E, Donaldson W. New York: Academic Press.
- Tulving E (1985) Memory and consciousness. *Canadian Psychology/Psychologie canadienne* 26:1–12.
- Tulving E (2001) Episodic memory and common sense: how far apart? *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 356:1505–1515.
- Tulving E (2002) Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol* 53:1–25.
- Yonelinas AP (1994) Receiver-operating characteristics in recognition memory: evidence for a dual-process model. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 20:1341–1354.
- Yonelinas AP (1999) The contribution of recollection and familiarity to recognition and source-memory judgments: a formal dual-process model and an analysis of receiver operating characteristics. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 25:1415–1434.
- Yonelinas AP (2001) Components of episodic memory: the contribution of recollection and familiarity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 356:1363–1374.
- Yonelinas AP (2002) The Nature of Recollection and Familiarity: A Review of 30 Years of Research. *Journal of Memory and Language* 46:441–517.
- Yonelinas AP, Aly M, Wang W-C, Koen JD (2010) Recollection and familiarity: examining controversial assumptions and new directions. *Hippocampus* 20:1178–1194.

Supplementary Materials

Supplementary S1. Encoding session

“During the three first sessions, a different and complex environment is presented to you each day during 7 minutes. Your goal is to explore as much as possible all dimensions of each environment, and we will test the perception you had of them on the fourth day.”

“You are free to explore the environments at your own pace by paying attention to the background picture, the circles superimposed on this background, and the odors that are delivered when clicking on the circles. Each circle is associated with a different odor but a same circle is always associated with the same odor. Pictures, circles’ positions and odors are different every day. We ask you to breathe normally and constantly, and to avoid sniffing when you click on the circles. When you click on a circle, the odor stimulus is delivered at the beginning of your subsequent expiration, in order to enable the odor to be perceived at the beginning of your next inspiration. Do not pay attention to this delay and continue to breathe normally.”

You can click as much as you want on the circles to smell the odors but you need to respect a certain delay between two clicks to limit the saturation of your smell capacities. To click on the circles, use the trackball in front of you. Now, we run a test trial together to be sure you understand everything. Do not hesitate to ask if you have any questions.

Supplementary S2. Retrieval session

“The goal of this session is to test your memory of the three environments you discovered these last three days. We present you odors. For each odor, you have to determine whether or not you have already smelt it in the experiment. When you recognize an odor as having already been smelt, we ask you to retrieve the context that was associated with it (i.e., the picture and the location).”

“In more details, for each odor, you have to determine whether you ‘remember’ the odor from the previous environments (“Remember” response), whether you only ‘know’ that the odor has been previously encountered one of the last three days (“Know” response), or whether you have never smelt the odor during the experiment (“No” response). You answer ‘Remember’ when the recognition is associated with the recovery of associated information not necessarily related to the experiment (e.g., picture, location). If you only know that the odor is familiar and has already been smelt in the experiment, but you do not remember anything else, you answer “Know”. To clarify this distinction, here is an example: When

someone ask you “what’s your name?” you know your name but most of the time no other related information come to your mind when you answer. This is a *Know* response. However, if someone asks “what’s the name of the last movie you saw?” when you retrieve this information, you can remember elements associated with the movie such as images, the story, comments you made with your friends after and so on. This is a *Remember* response. Does the difference clear to you? For all your remember/know responses, we ask you to justify your answer. Thus, for the *Remember* responses, you have to detail information you retrieved. Whatever your response, you have to click on a non-graduated scale to simultaneously rate your confidence and give your answer. The more you are confident in your answer, the more you use the wide part of the scale. We precise that remember and know responses do not reflect the confidence you have in your answer. You can be poorly confident for a *Remember* response and very confident for a *Know* response.”

“Following the *Remember* and *Know* responses, you are asked to retrieve the entire episode associated with the odor by choosing both a visual context and a location by selecting one of the three pictures, followed by one of the nine circles superimposed on the chosen picture. When reconstructing the episode, you are asked to rate your confidence for both the picture and the location using a slider on a non-graduated scale. When you answer that you have never smelt the odor, you rest until the next trial during 3 s. The retrieval is self-paced so feel free to take your time. Now, we are going to run a test trial to show you the different steps of the experiment and to be sure you understand everything. Do not hesitate to ask if you have any questions.”

Supplementary S3. Calculation of d'_L

From the experimental conditions (target vs. distractor) and the participants’ behavioral responses (“Yes” vs. “No”), four response categories were defined: Hit and Miss occurred when the target items were accurately recognized or incorrectly rejected, respectively, and correct rejection (CR) and false alarm (FA) occurred when the distractor items were correctly rejected or incorrectly recognized, respectively. In the framework of the signal-detection theory, a memory score (d'_L) reflected the participant’s ability to discriminate between the target and distractor items. This score was determined from the Hit and FA scores and was calculated as follows:

$$d'_L = \ln \frac{HR(1 - FR)}{FR(1 - HR)}$$

where HR represents the Hit rate $[(Hit + 0.5) / (N_t + 1)]$, FR represents the false alarm rate

$[(FA + 0.5) / (N_d + 1)]$ and N_t and N_d represent the number of target and distractor odors, respectively, for which the participants provided an answer. Memory scores may be good or poor (positive or negative values, respectively).

Supplementary S4. Theoretical proportions of episodic combinations

When the participants accurately recognized the target odors, they could then accurately remember both the location and the context (WWW), the location only (WWhere), or the context only (WWhich) or they could be mistaken about both dimensions (What). The theoretical proportions of these episodic combinations resulting from responses given randomly were 0.019 for WWW [1 response (“*Yes/No*”) out of 2 * 1 context out of 3 * 1 location out of 9], 0.148 for WWhich [1 response (“*Yes/No*”) out of 2 * 1 context out of 3 * 8 locations out of 9], 0.037 for WWhere [1 response (“*Yes/No*”) out of 2 * 2 contexts out of 3 * 1 location out of 9] and 0.296 for What [1 response (“*Yes/No*”) out of 2 * 2 contexts out of 3 * 8 locations out of 9].

**V- QUELS MÉCANISMES
CÉRÉBRAUX PERMETTENT LE
RAPPEL ÉPISODIQUE CORRECT ?**

LA DYNAMIQUE DU RÉSEAU NEURONAL SOUS-TENDANT LE RAPPEL ÉPISODIQUE CORRECT

Cette étude a été menée en collaboration avec David Meunier, Jean-Pierre Royet, Marc Thévenet, Samuel Garcia et Jane Plailly au sein de notre laboratoire. ALS, JPR et JP ont conçu l'étude et écrit l'article ; ALS a mené les analyses de cartographie fonctionnelle ; DM s'est chargé des analyses fonctionnelles de modularité ; MT a créé le dispositif expérimental ; SG et ALS ont élaboré les scripts d'analyses des données comportementales. L'article est en cours de soumission.

1. Introduction

« Pourquoi y a-t-il autant de connections dans le cerveau ? [...] Une telle complexité [...] est essentielle pour le traitement distribué et simultané permis par les réseaux neuronaux. » (Mesulam, 1990).

La mémoire est un mécanisme complexe et dynamique regroupant de multiples processus cognitifs (e.g., la recherche du souvenir, la recollection, la ré-expérience) sous-tendus par de nombreuses régions cérébrales (Mesulam, 1990; Cabeza et al., 2004; Cabeza & St Jacques, 2007). De récents travaux montrent que le rappel de souvenir est associé à des interactions dynamiques entre certaines régions cérébrales éloignées, dont le LTM, le cortex préfrontal et le cortex pariétal (Eichenbaum, 2000; Daselaar et al., 2008; St Jacques et al., 2011). Une plus grande connectivité entre ces régions augmenterait les performances mnésiques et la véracité des souvenirs (Watrous et al., 2013; Meunier et al., 2014; King et al., 2015). Les souvenirs corrects recruteraient un réseau neuronal plus large, impliquant davantage les régions sensorielles, que les souvenirs incorrects (Okado & Stark, 2003; Slotnick & Schacter, 2004; Stark et al., 2010). Cependant, à l'heure actuelle, on ne sait pas comment ces interactions évoluent au cours du processus de rappel, ni à quel point elles signent l'exactitude du rappel épisodique.

Dans cette étude, nous étudions les processus de rappel épisodique, en fonction de leurs exactitudes : de la perception de l'odeur, à la ré-expérience du souvenir. Pour révéler les interactions longues distances entre les régions cérébrales de la mémoire épisodique, nous combinons des analyses statistiques univariées courantes, et des analyses multivariées, basées sur la décomposition modulaires de réseaux neuronaux. Le but de cette étude est (i) d'identifier les régions cérébrales spécifiquement impliquées au cours des différentes phases du rappel épisodique correct, et (ii) de déterminer les interactions fonctionnelles, entre les régions cérébrales formant le réseau central de la mémoire épisodique, reflétant l'exactitude du souvenir rappelé.

2. Matériel & méthodes

Les trois sessions d'encodage, réparties sur les trois premiers jours, sont identiques à celles décrites précédemment et se sont déroulées au laboratoire. La phase de rappel, le

quatrième jour, s'est déroulée dans l'IRM, au CERMEP (Centre d'Imagerie de Lyon). Pour réaliser cette étude, nous avons utilisé la tâche comportementale décrite dans l'article 2 (Saive et al., 2014b). Seuls les paramètres d'analyses des données IRM sont décrits ci-dessous.

Les données fonctionnelles sont obtenues avec un scanner IRMf 1.5 Tesla MAGNETOM (Siemens medical®). Les participants sont allongés dans le scanner et suivent l'expérience via un miroir, situé au-dessus de leur tête, reflétant les informations projetées sur un écran positionné à l'arrière du scanner. L'acquisition des images cérébrale se fait avec les paramètres suivants : inclinaison de 30° par rapport à l'axe horizontal de manière à optimiser la qualité du signal dans les régions olfactives et temporales (Deichmann et al., 2003) ; taille du voxel, 3.75 x 3.75 x 4 mm³ ; temps de répétition, 2.5 s. Les images sont prétraitées et analysées avec le logiciel Nipype, un programme d'analyse en langage Python qui utilise les fonctions de SPM8 (Gorgolewski et al., 2011). Ces images sont réalignées, normalisées à l'aide du template EPI du MNI et lissées spatialement (8 mm³). Des analyses à effet aléatoires sont ensuite effectuées sur l'ensemble du cerveau pour comparer (i) le souvenir épisodique complètement correct (WWW) au souvenir épisodique incomplet (What), (ii) au début du rappel lors de la perception de l'odeur (Retr) et lors de la ré-expérience du souvenir (Rexp), à l'aide des contrastes suivants : [RetrWWW – RetrWhat] et [RexpWWW – RexpWhat].

Les régions impliquées dans les contrastes, présentés ci-dessus, sont ensuite utilisées comme régions d'intérêt (**ROIs**) dans l'analyse de connectivité fonctionnelle. Les régions sont définies comme des cubes de 10 mm³ centrés sur chaque pic d'activation. Pour chaque participant, les **corrélations pondérées** des séries temporelles issues des ROIs sont ensuite calculées pour les quatre conditions d'intérêt : RetrWWW, RetrWhat, RexpWWW et RexpWhat. La **décomposition modulaire** de ces quatre matrices de corrélation (*i.e.*, réseaux) est ensuite réalisée grâce aux outils radatools. Les décompositions modulaires individuelles sont ensuite résumées pour chaque condition sous la forme de **matrices de coclassification** représentant la fréquence de chaque lien dans le groupe de participants (*i.e.*, reproductibilité du réseau obtenu). Nous étudions ensuite le **réseau spécifique** du rappel épisodique correct (RetrWWW) et de la ré-expérience correcte (RexpWWW). Ces réseaux sont définis de telle sorte que les liens soient fortement présents dans la condition WWW (> 50% des participants) et qu'ils soient spécifiques de la condition WWW (WWW - What > 25%).

3. Principaux résultats

La comparaison des régions cérébrales impliquées dans la mémoire épisodique correcte et incorrecte, lors de la perception de l'odeur et de la ré-expérience du souvenir, révèle une grande spécificité. Le rappel épisodique recrute un vaste réseau neuronal, impliquant les régions typiquement retrouvées dans les tâches de mémoire de laboratoire et de mémoire autobiographique (Figure 28). Les souvenirs épisodiques corrects sont sous-tendus par un réseau neuronal différent des souvenirs épisodiques incorrects, de la perception de l'odeur à la ré-expérience du souvenir.

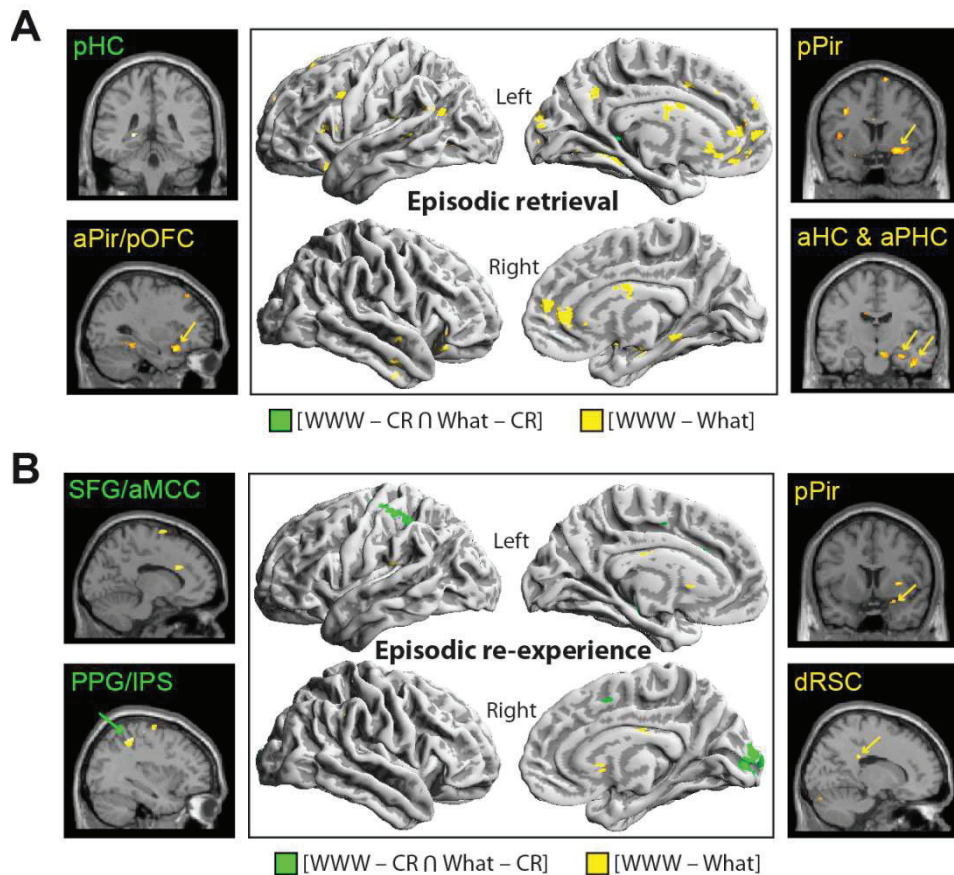


Figure 28. Régions cérébrales impliquées dans la mémoire épisodique. A) Activations cérébrales lors du rappel épisodique et B) de la ré-expérience de l'odeur, quelle que soit l'exactitude du souvenir (en vert), ou spécifiques de la mémoire épisodique correcte (en jaune). Les activations sont représentées, pour la figure, avec un seuil $p < 0.005$ et $k > 10$.

Les analyses de modularité indiquent que les interactions au sein du réseau de la mémoire épisodique sont influencées par l'exactitude du souvenir. Le réseau neuronal associé aux souvenirs épisodiques corrects est caractérisé par des modules distincts et une valeur de connectivité fonctionnelle élevée. L'analyse du réseau central de la mémoire épisodique (commun à RetrWWW, RetrWhat, RexpWWW et RexpWhat) met en évidence un sous ensemble de régions influencé par l'exactitude du souvenir, associées à différents processus cognitifs. En plus du réseau de la mémoire couramment décrits, ces résultats mettent en évidence l'importance des régions sensorielles et sémantiques au cours du rappel de souvenirs épisodiques.

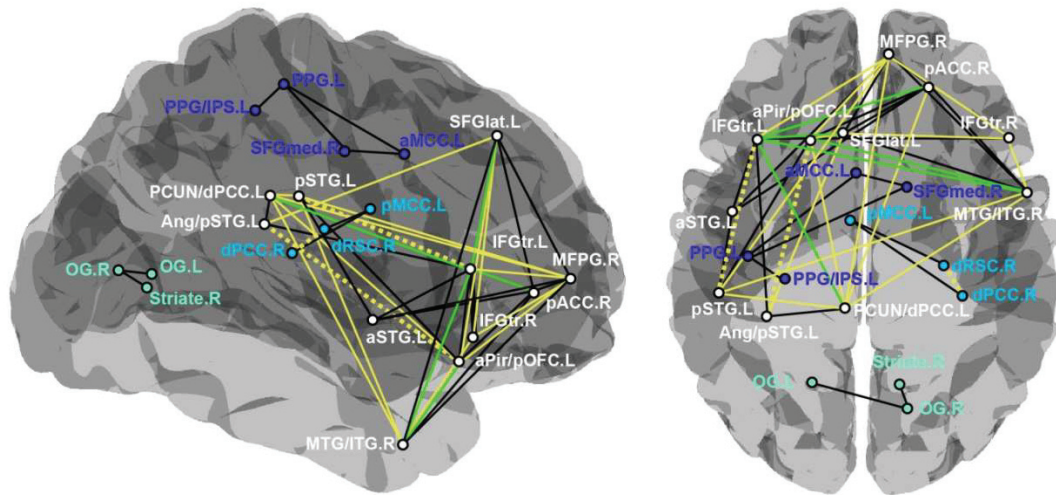


Figure 29. Représentation schématique du réseau central de la mémoire épisodique. Le réseau neuronal central est représenté en noir, au sein duquel les régions de chaque sous-réseau sont représentées d'une couleur différente (blanc, bleu clair, bleu foncé et vert clair). Les interactions communes à RetrWWW et RexpWWW sont représentées en vert. Les interactions spécifiques de RetrWWW et RexpWWW sont respectivement représentées en pointillés jaune et traits pleins jaune. Voir l'article pour le détail des abréviations.

4. Conclusion

Nos résultats révèlent un réseau neuronal étendu qui permet de distinguer les souvenirs épisodiques en fonction de leur exactitude, de la perception de l'odeur à la ré-expérience du souvenir. Nos données sont en accord avec les modèles de mémoire qui placent les processus sensoriels et sémantiques au cœur du processus de rappel. Notre étude met en évidence la nécessité de considérer la mémoire épisodique comme la combinaison de plusieurs processus cognitifs interdépendants reposant sur un réseau neuronal distribué étroitement et spécifiquement interconnecté.

ARTICLE 4

Evidence for accuracy distinctions in the dynamic of the core episodic memory network

Anne-Lise Saive^{1*}, David Meunier¹, Samuel Garcia¹, Marc Thévenet¹, Jean-Pierre Royet¹, Jane Plailly¹

¹ Olfaction: from coding to memory team, Lyon Neuroscience Research Center, CNRS UMR 5292 - INSERM U1028 - University Lyon1, Lyon F-69366, France

Running title: Dynamics inside the core episodic memory network

*Correspondence

Anne-Lise Saive

Olfaction: from coding to memory team, Lyon Neuroscience Research Center

CNRS UMR 5292 - INSERM U1028 - University Lyon1

50 avenue Tony Garnier 69366 Lyon cedex 07, France

e-mail: anne-lise.saive@inserm.fr

Abbreviations

CR: Correct rejection

fMRI: functional Magnetic Resonance Imaging

What: Retrieval of the *What* dimension of the episode

WWhere: Retrieval of the *What* and *Where* dimensions of the episode

WWhich: Retrieval of the *What* and *Which context* dimensions of the episode

WWW: Retrieval of the three dimensions (*What*, *Where*, *Which context*) of the episode

Abstract

The challenging objective of the present study was to examine how memory accuracy influenced the neural network and the functional interactions supporting the retrieval and the re-experience of odor-evoked episodic memories. We used our novel laboratory-ecological approach enabling the direct comparison of accurate and inaccurate episodic memories composed of unfamiliar odors (*What*), positioned at specific locations (*Where*), within a visual context (*Which context*). We provided the first observation that episodic memory relies on a distributed network, involving regions typically found in laboratory-based and in autobiographical approaches, and reflecting accuracy from the early retrieval to the memory re-experience. Modularity analyses revealed the specific interactions inside the core episodic memory network, allowing the distinction between accurate and inaccurate episodic memories. Our data were consistent with the idea that accuracy in episodic memory relies on a specific and distributed network, strongly interconnected, in which sensory and semantic processes occupy a central place. We determined a possible mechanism by which episodes could be retrieved and argued for the importance of considering episodic memory as the combination of multiple interdependent cognitive processes relying on a distributed neural network tightly and specifically interconnected.

Keywords: *Episodic memory; Odors; Medial Temporal Lobe; Piriform cortex; Core episodic memory network; fMRI; Graph theory, Modularity.*

1 Introduction

When remembering a life episode, we piece together our memory for the items (*e.g.*, persons, objects) and for the context under which we encoded these items (*e.g.*, locations, dates, emotions, semantic knowledge) (Easton and Eacott, 2008; Eacott and Easton, 2010). This conscious re-experience is referred as episodic memory retrieval, and is associated with a feeling of mental time travel (Tulving, 2001, 2002). Retrieving a memory involves a process of pattern completion, in which some recalled features of a past experience induce the reactivation of the remaining event representation (McClelland et al., 1995). Additional processes of pattern separation and focusing are needed to keep close episodes apart from one another and to remember only episode-specific and relevant information (McClelland et al., 1995; Schacter et al., 1998). During this reconstruction, memories errors and distortions can arise (for review, Schacter, 1999). False memories are usually accompanied by less sensory details than veridical memories (Schooler et al., 1986; Norman and Schacter, 1997). Neuroimaging studies investigating the distinctiveness of the memory errors have confirmed the greater sensorial nature of true memories by demonstrating the recruitment of an overall larger ensemble of brain regions, with consistently more activity in early sensory cortical regions for true than false memories (Schacter et al., 1996; Cabeza et al., 2001; Okado and Stark, 2003; Slotnick and Schacter, 2004; Garoff-Eaton et al., 2006; Stark et al., 2010; Dennis et al., 2014; Karanian and Slotnick, 2014).

Because of the different neuronal signature of true and false episodic memory, controlling memory accuracy is crucial. Laboratory paradigms, such as those used from now to investigate the neural signature of memory errors, make it possible with the controlled manipulation of encoding, retention and retrieval phases (Tulving, 1983, 2002). However, there are limits to what can be learnt from not plausible situations developed in laboratory paradigms (Neisser, 1982; Winograd, 1988; Neisser and Winograd, 1995). In order to fully understand how episodic memory works, it is important to study cognitive processes in ecologically valid situations (Cabeza and St Jacques, 2007; Daselaar et al., 2008), and to develop new paradigms (McDermott et al., 2009). Recently, we devised a novel laboratory-ecological approach allowing the controlled retrieval and re-experience of rich episodes composed of unfamiliar odors (*What*) positioned at specific locations (*Where*) within a visual context (*e.g.*, a picture of a landscape; *Which context*) (Saive et al., 2013, 2014b). This paradigm enabled the direct comparison between the neural signatures of accurate and

inaccurate complex multimodal episodic memories from odor perception to memory re-experience.

Cognitive tasks are not fixed processes but depend on dynamic interplays between multiple interconnected regions that are crucial to better understand (Mesulam, 2000; Varela et al., 2001). Emerging evidence suggests that distributed brain regions inside the core episodic memory network, including the medial temporal lobes, prefrontal cortex, and posterior parietal regions, are dynamically involved through memory retrieval (Eichenbaum, 2000; Daselaar et al., 2008; St Jacques et al., 2011). Synchronized activity in these regions would facilitate neural communication and therefore promote their coordination (Fell and Axmacher, 2011). Recently, functional connectivity approaches revealed that better memory performance increase functional connectivity between regions (Watrous et al., 2013; Meunier et al., 2014; King et al., 2015). Whereas the general enhancement of interactions across the brain seems to favor memory accuracy, it is still unclear how much each interaction is specifically modified with accuracy and how these interactions evolved across the whole process of memory retrieval.

In the present study, the challenging objective was to decipher the influence of memory accuracy on the core episodic memory network. We used our laboratory-ecological approach allowing the controlled retrieval and re-experience of rich episodes cued by odors (Saive et al., 2013, 2014b). We combined traditional univariate statistical analyses and functional connectivity analyses based on modular decomposition (*i*) to identify the brain regions implicated in accurate episodic memory through the different stages of the retrieval process and, (*ii*) to determine the specific functional interactions amongst the core episodic memory network reflecting memory accuracy.

2 Materials and Methods

2.1 Participants

Twenty-seven participants took part in this study. Of them, two participants presented brain anatomical abnormalities, and seven were excluded because of poor memory performance, resulting in a final sample of 18 participants [10 women; age: 22.7 ± 2.2 years (mean \pm standard deviation)]. Participants were healthy, right-handed, without history of neurological or psychiatric episodes, with normal or corrected-to-normal vision, and high olfactory capacities [on a range from 0 to 1, detection score: 0.99 ± 0.03 , and identification score: 0.86 ± 0.08 ; European Test of Olfactory Capacities (Thomas-Danguin et al., 2003)].

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Participants provided written informed consent as required by the local Institutional Review Board in accordance with French regulations for biomedical experiments with healthy volunteers [Ethical Committee of CPP Sud-Est IV (CPP 11/007), ID RCB: 2010-A-01529-30, January 25, 2011] and received financial compensation.

2.2 Stimuli

2.2.1 Episodes

Three multidimensional episodes were reproduced from Saive et al. (2014b), each composed of three odors (*What*) associated with specific locations (*Where*) within a given visual context (*Which context*) (Figure 1). Three landscape pictures presented full-screen constituted the visual contexts (a coastal cliff, a lavender field and a mountain landscape). For each of the three contexts, three orange circles symbolized the spatial locations associated with an odor. Odors were delivered when the participants clicked on a circle. A total of 18 odorants (9 targets and 9 distractors) were selected based on their distinctiveness and relatively low identifiability and familiarity. All spatial locations and all odors differed between episodes. To limit associative semantic processes, odors, spatial locations and visual contexts were arbitrary linked. To interact with the software, the participants used two similar trackballs, an optical trackball (Kensington, Redwood Shores, CA, USA) in the experimental room and an MRI compatible one in the scanner (Natatech, Coquitlam, BC, Canada).

2.2.2 Odor delivery

The odorants were presented using a twenty-channel computer-controlled olfactometer synchronizing odorous stimuli with breathing, adapted from Sezille et al. (2013). Undiluted odorants were contained in a 10-ml U-shaped Pyrex® tube (VS Technologies, France) filled with odorized microporous substances. Odorized airflows and air carrier were sent to and mixed in a homemade mixing head made of polytetrafluoroethylene and connected to the nostrils. The airflow rate was set at 3 l/min, and the odorants were delivered over 4 s. Participants were requested to breathe normally and to avoid sniffing behaviors. The respiratory signal was acquired using a nasal cannula and was utilized to trigger the odor stimulation controlled by an in-house LabView software (National Instruments®, Austin, TX, USA). When the participants clicked on a circle, the odor stimulus was delivered at the beginning of the subsequent expiration, enabling the odor to be perceived at the beginning of the next inspiration (approximately 2 s later).

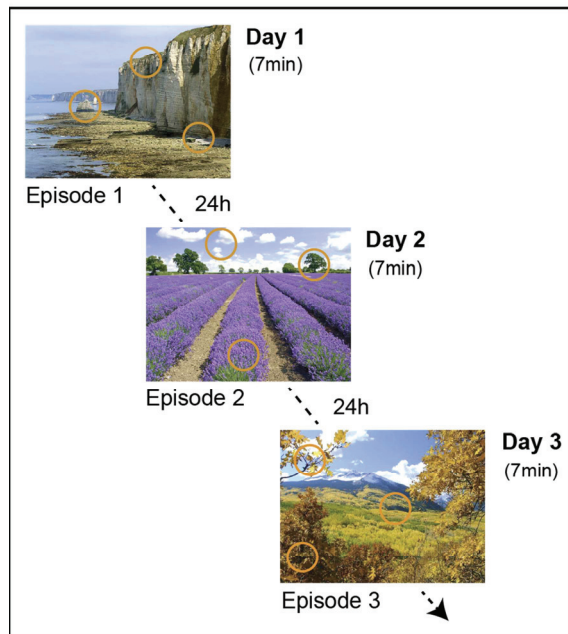
2.3 Experimental paradigm

The episodic odor memory approach was the same as the one described in Saive et al. (2014b). The experimental procedure consisted of four sessions performed over the course of 4 successive days: three sessions of encoding took place in an experimental room and a fourth session of retrieval was held in the fMRI scanner (Figure 1). During encoding, the participants freely discovered one episode per day for 7 min by exploring the spatio-contextual environment and by smelling the odors in an unlimited manner. No memorization instruction was given, thereby ensuring free encoding, similar to what arises in real-life situations. The order of the three episodes was counterbalanced across participants according to a balanced experimental (Latin square) design.

Retrieval session consisted of three runs of 27 trials each, corresponding to the presentation of 18 target odors and 9 distractor odors. Each target odor was presented six times, and each distractor odor was presented three times over the course of the retrieval session. For a given run, the target and distractor odors were presented in a pseudorandom order such that two presentations of the same odor were separated by at least two trials. The odor presentation order was counterbalanced between the participants. Trials always initiated with a 3-s rest period (*“Rest”*), followed with an episodic retrieval period where the participants smelt an odor and were instructed to first make a recognition decision (*“Do you recognize this smell?”*). Then, the scenario depended on the participants’ Yes-No recognition response. 1) When they responded *“Yes”*, the participants had to retrieve the entire episode associated with the odor and, when successful, to press on the trackball (*“Press when you remember the context”*). This button press initiated the memory re-experience period where the participants were instructed to relive the retrieved memory as far as possible (no visual instructions were given not to interfere with re-experience). The overall duration of the retrieval and of the re-experience periods was up to 22 s. If the retrieval process took more than 22 s, no re-experience period was allowed. The trial ended with an episodic response period where the participants were given up to 10 s first to select the visual context associated with the odor from the three visual contexts presented, and second to select the odor location from the nine spatial locations initially encountered superimposed on the selected context. A response was considered as correct when both the accurate context and one of the three locations previously associated with the context during the encoding were selected. 2) When the participants rejected the odor (*“No”* recognition response), they had to press arbitrarily on the trackball (*“Press when you want”*) and then to rest until the end of the 22-s period. When the

participants did not perceive the odor, they were instructed not to answer. The maximum duration of a run was of 15 min 45s, with a maximal total experiment duration of 47 min 15s.

ENCODING PHASE



RETRIEVAL PHASE

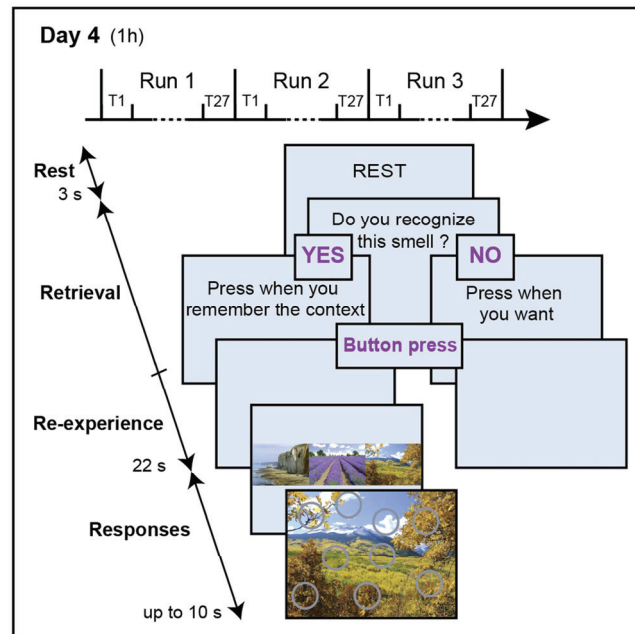


Figure 1. Behavioral design. During the encoding phase, the participants freely discovered one episode per day. Orange circles represent the spatial locations associated with odors. During the retrieval phase, the memory of the episodes was triggered by an odor-recognition task. When the participants recognized the odor (“Yes”) they were asked 1) to retrieve the episode associated with the odor (Retrieval), 2) to re-experience the memory (Re-experience) and 3) to describe the episode retrieved by choosing a context and a location (Responses). When the odor was not recognized (“No”), the participants were instructed to press the trackball arbitrarily and to rest until the next trial. T, Trial.

2.4 Behavioral and physiological data analysis

Memory performance was assessed from the experimental conditions (target odor vs. distractor odor), from the participants’ behavioral responses to the recognition task (“Yes” vs. “No”) and, when a target odor was accurately recognized, from the responses to the episodic memory task (selection of the accurate or inaccurate context and location). Eight response categories were defined (Figure 2A): Hit and Miss occurred when the target items were accurately recognized or incorrectly rejected, respectively, and correct rejection (CR) and false alarm (FA) occurred when the distractor items were correctly rejected or incorrectly recognized, respectively. The Hit responses were further distinguished into four types of episodic responses depending on the episodic response accuracy. When the participants correctly recognized the target odors, they could accurately remember both the location and the context (WWW), the context only (WWhich), or the location only (WWhere) or they

could be mistaken about both the context and the location (What). An episodic memory score (EM) reflecting the ability to perform the episodic retrieval task was calculated as follow:

$$EM = \frac{N_{WWW}}{N_{targets}}$$

where N_{WWW} represents the number of WWW and $N_{targets}$ represents the total number of target odors perceived (all target odors but “No” responses). To test whether the participants were able to perform the task, the 8 response categories (Hit, Miss, CR, FA, WWW, WWhich, WWhere, and What) were compared to their respective chance levels. The theoretical proportions of the responses categories resulting from responses given randomly were 0.5 for Hit, Miss, CR and FA [1 response (“Yes/No”) out of 2], 0.056 for WWW [1 response (“Yes/No”) out of 2 x 1 context out of 3 x 3 locations out of 9], 0.111 for WWhich [1 response (“Yes/No”) out of 2 x 1 context out of 3 x 6 locations out of 9], 0.111 for WWhere [1 response (“Yes/No”) out of 2 x 2 contexts out of 3 x 3 locations out of 9] and 0.222 for What [1 response (“Yes/No”) out of 2 x 2 contexts out of 3 x 6 locations out of 9].

Breathing was analyzed to test whether the functional data could have been biased by breathing variations (Sobel et al., 1998). It was explored by analyzing the duration, volume and amplitude of inspirations. For each trial, the three inspiration parameters were measured 1) at the odor delivery initiating the episodic retrieval, and 2) at the button press indicating the start of memory re-experience. The breathing parameters were z-scored $[(x-\mu)/\sigma]$ at the individual level to remove bias due to inter-individual differences. For each parameter, the participant-specific breathing data were averaged across trials of the same response category. We performed repeated measurements ANOVAs followed by *post-hoc* bilateral paired Fisher’s Least Significant Difference *t*-tests when main effects or interactions were significant. The effects were considered significant at $p < 0.05$.

2.5 fMRI data acquisition

Data were collected with a 1.5 Tesla MAGNETOM Sonata scanner (Siemens medical®, Erlangen, Germany) equipped with an eight-channel head coil. Participants lying supine in the scanner were instructed to remain still during the course of the experiment. Stimuli were projected on a mirror located in front of participants' eyes from a video-projector located in the back of the scanner.

After a localizer ensured the participants were correctly positioned in the magnetic field, five scanning runs were performed. First magnetic field maps were acquired to measure distortions in the magnetic field (Jezzard and Balaban, 1995; Hutton et al., 2002) (2D gradient

echo sequence, field-of-view (FOV) = $240 \times 240 \text{ mm}^2$, voxel size = $3.75 \times 3.75 \times 4 \text{ mm}^3$, repetition time (TR) = 536 ms, echo time TE1 = 5.19 ms, TE2 = 9.95 ms, flip angle = 60°). Three functional runs (T2*-weighted echoplanar images with blood oxygen level-dependent contrast, 29 interleaved ascending axial slices, TR = 2500 ms, TE = 50 ms, flip angle = 90° , FOV = $240 \text{ mm} \times 240 \text{ mm}^2$, imaging matrix = 64×64 , voxel size = $3.75 \times 3.75 \times 4 \text{ mm}^3$) were recorded. Whole-brain image acquisition was tilted by 30° from the horizontal axis to maximize signal quality in the olfactory areas and mesial temporal regions (Deichmann et al., 2003). Finally whole-brain high-resolution T1-weighted anatomical 3D images were acquired (MPRAGE, FOV = $256 \times 256 \times 176 \text{ mm}^3$, voxel size = $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, TR = 1970 ms, TE = 3.93 ms, flip angle = 15°) coregistered to the mean functional image, normalized, and averaged across participants to aid in localization.

2.6 fMRI data analysis

2.6.1 Preprocessing

Data were preprocessed and analysed using a pipeline defined using Nipype workspace (Gorgolewski et al., 2011), a neuroimaging data processing framework in Python, providing implementation of SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) processing functions. After discarding the first volume of each run to allow for scanner equilibration, the following preprocessing pipeline was used: Slices of each volume were slice-timing corrected. Volumes were realigned by a two-pass procedure to correct for participant motion, using the first image of each run and then the mean image from all runs as references. Field map unwarping was achieved during volume realignment. The functional scans were then spatially normalized to a standard EPI MNI template, and smoothed using a three-dimensional Gaussian kernel with full-width half-maximum of 8 mm^3 .

2.6.2 General linear model

The event-related fMRI data was analysed in Nipype using the general linear model (GLM) available in SPM8. To investigate episodic memory retrieval and re-experience processes, the design focused on the three following responses (Response factor): 1) the correct retrieval of the entire episode (WWW), 2) the correct odor recognition without any retrieval of its spatio-contextual environment (What), and 3) the correct rejection of distractor odors (CR), tested at two different times (Time factor): 1) the odor perception time, depicting the early retrieval of the memory (Retr), and 2) the button press time, reflecting the beginning of the memory re-experience (Rexp). The six regressors of interest (RetrWWW, RetrWhat,

RetrCR, RexpWWW, RexpWhat, RexpCR) were independently modeled for each run by convolving condition-specific onset times with a canonical hemodynamic response function (hrf) separately considered for each participant. Three periods of non interest were additionally modeled: the rest period initiating each trial (3 s) and the episodic response period (10 s) modeled as epochs, and the odor recognition response times modeled as events. The other experimental conditions (WWhich, WWhere, FA, Miss) and the no-response trials were also modeled but not studied. A high-pass filter (cutoff frequency of 1/75 Hz) eliminated instrumental and physiological low-frequency signal variations, and temporal autocorrelation was modeled using an AR(1) process.

For model estimation, parameter estimates were obtained using the GLM in a voxelwise manner for each participant. Functional analysis considered either the Retrieval or the Re-experience times. First, we aimed to reveal areas underpinning the odor recognition followed by the research of associated episodic details, independently of the memory accuracy (the odor was accurately recognized but the context could be inaccurately retrieved), by performing the contrast $[(\text{RetrWWW} - \text{RetrCR}) \cap (\text{RetrWhat} - \text{RetrCR})]$. The RetrCR condition was used as a baseline to control for general odor perception (sensorial, attentional and motor aspects), visual instructions and decision making involved in recognition memory decision, in order to isolate neural activity that specifically supports the memory process of interest. Second, we focused on brain regions involved in the re-experience of an episodic memory, independently of the memory accuracy by performing the contrast $[(\text{RexpWWW} - \text{RexpCR}) \cap (\text{RexpWhat} - \text{RexpCR})]$. The baseline RexpCR allowed taking brain activations arising from episodic motor responses out (decision-making, motor preparation and act). Third, we extracted the regions that specifically underlie accurate odor-evoked episodic memory retrieval and re-experience, by performing the contrasts $[\text{RetrWWW} - \text{RetrWhat}]$ and $[\text{RexpWWW} - \text{RexpWhat}]$, respectively. These latter contrasts were weighted by participants' episodic memory score. All individual-level contrasts were then used to perform random-effect statistical inference at the population level (p_{uncor} for multiple comparisons < 0.001 , cluster size ≥ 4). The human brain atlas of Mai et al. (2008) was used to localize and describe activated regions. Voxels were reported in terms of the Montreal Neurological Institute (MNI) coordinate space. For presentation, the right side of the images corresponds to the right side of the brain (neurological convention).

2.6.3 Functional connectivity

The different steps of the functional connectivity pipeline were illustrated in Supplementary material Figure S1.

ROI mask definition. From the activations observed at the population level for the four contrasts described above, we defined our regions of interest (ROIs) as cubes of $10 \times 10 \times 10 \text{ mm}^3$ centered on activation peak coordinates. A minimal distance between two ROIs was set, so there was no possible direct overlap between ROIs. From this procedure, 45 ROIs were obtained (Table 1).

Times series processing. For each participant, time series corresponding to blood oxygen level dependent (BOLD) signal over scans were extracted from voxels of normalized functional volumes and averaged across all voxels within a ROI. Only ROIs including at least half of the voxels with non-null BOLD signals were considered. Movement parameters and mean cerebrospinal fluid and white matter signals (as computed from the 50% probability Harvard-Oxford template) were regressed out. Signals were high-pass filtered (cutoff frequency of $1/125 \text{ Hz}$) to remove low component scanner drifts, normalized using Z-score computed by run, and concatenated for the 3 runs.

Weighted correlations. We computed a functional connectivity matrix between all pairs of ROIs for each episodic Response (WWW and What) at each Time (Retr and Rexp). This procedure involves computing a correlation between two signals over the whole session, by weighting the contribution to the correlation at each TR by a signal of interest (Dodel et al., 2005). This signal of interest was the regressor used in the GLM analysis (*i.e.*, event for the condition of interest convolved with the canonical hrf), where all negative parts (*i.e.*, rebound of hrf) were put to zero. This procedure was applied to ensure the resulting correlation coefficients do not lead to a complex number with imaginary part (Dodel et al., 2005). To ensure normality of data and to allow for subsequent parametric statistical analysis, the correlation coefficients were normalized by computing a Z-score based on a Fisher's transform. For each participant, we obtained 4 functional connectivity matrices (RetrWWW, RetrWhat, RexpWWW, RexpWhat), corresponding to the 2 episodic responses of interests at the two times of the retrieval.

Modularity analysis. From the correlation matrices, we computed a modular decomposition using the full information about correlation coefficients (including sign and weight) used previously in Meunier et al. (2014). Gómez et al. (2009) and Traag and Bruggeman (2009) proposed a reformulation of modularity that enabled the analysis of

modular structure in complex networks with weighted and signed links. Two different quality functions Q^+ and Q^- were computed respectively by considering the networks of positive and negative values separately:

$$Q^+ = \frac{1}{2w^+} \sum_i \sum_j (w_{ij}^+ - \frac{w_i^+ w_j^+}{2w^+}) \times \delta(C_i, C_j)$$

$$Q^- = \frac{1}{2w^-} \sum_i \sum_j (w_{ij}^- - \frac{w_i^- w_j^-}{2w^-}) \times \delta(C_i, C_j)$$

where w_{ij}^+ is $\max(0, w_{ij})$ and w_{ij}^- is $\max(0, -w_{ij})$; w_i^+ is the sum over all w_{ij}^+ including node i , and w_i^- is the sum over all w_{ij}^- including node i ; and w^+ if the total of all w_{ij}^+ in the graph, and w^- if the total of all w_{ij}^- in the graph. The quality function corresponding to the full network was then obtained by computing the weighted difference of modularity values obtained for the positive and negative parts of the network:

$$Q = \frac{2w^+}{2w^+ + 2w^-} Q^+ - \frac{2w^-}{2w^+ + 2w^-} Q^-$$

Modular decomposition was applied on each participant for RetrWWW, RetrWhat, RexpWWW, RexpWhat correlation matrices. The modularity computations were performed by radatools software (<http://deim.urv.cat/~sergio.gomez/radatools.php>).

Coclassification matrices. The four partitions obtained for all participants were summarized using coclassification matrices, showing for each pair of nodes the proportion of participants having them coclassified in the same module. Coclassification matrices allow assessing the reproducibility of modular structures along all the participants (*i.e.*, which pairs of ROIs reliably belong to the same module over the set of participants). The reliability criterion was met if two areas were found in the same module in at least 50% of the participants. From coclassification matrices obtained for the two episodic Responses at the two Times of the retrieval, we computed two different networks: conjunction and selectivity maps. Conjunction maps represented the edges that were reliable for RetrWWW, RetrWhat, RexpWWW and RexpWhat (the core episodic memory network), by selecting edges passing reliability criterion in the four coclassification matrices. Selectivity maps represented the edges that were more reliable for the WWW than What responses. They were created by selecting edges meeting reliability criterion in one condition and with a coclassification value higher from at least 25% compared with the other condition.

Pipelines scripts for the GLM and the functional connectivity analyses are available on request.

3 Results

3.1 Behavioral and physiological data

The mean numbers of correct (Hit and CR) and incorrect (Miss and FA) responses were represented in Figure 2B (left). The mean numbers of Hit and CR responses were significantly above chance ($t_{(17)} = 11.25$, and $t_{(17)} = 4.33$, respectively, $p_s < 0.001$). The mean score of recognition was high ($d'_L = 2.31 \pm 1.25$), indicating that the participants were proficient in recognizing old odors and rejecting new ones. When the participants correctly recognized target odors (Hit responses), the mean proportions of subsequent episodic retrieval responses were given in Figure 2B (right). The proportions of accurate (WWW) and inaccurate (What) retrieval responses were significantly above chance level ($t_{(17)} = 8.192$, and $t_{(17)} = 4.298$, respectively, $p_s < 0.001$), while the proportion of (Where) retrieval responses was significantly below chance level ($t_{(17)} = -6.58$, $p < 0.001$). The proportions of responses when the participants did not perceive the odor and did not retrieve the spatio-contextual environment were low (0.07 ± 0.09 and 0.06 ± 0.06 , respectively). The memory performance was consistent with previous results obtained with this paradigm (Saive et al., 2013, 2014b).

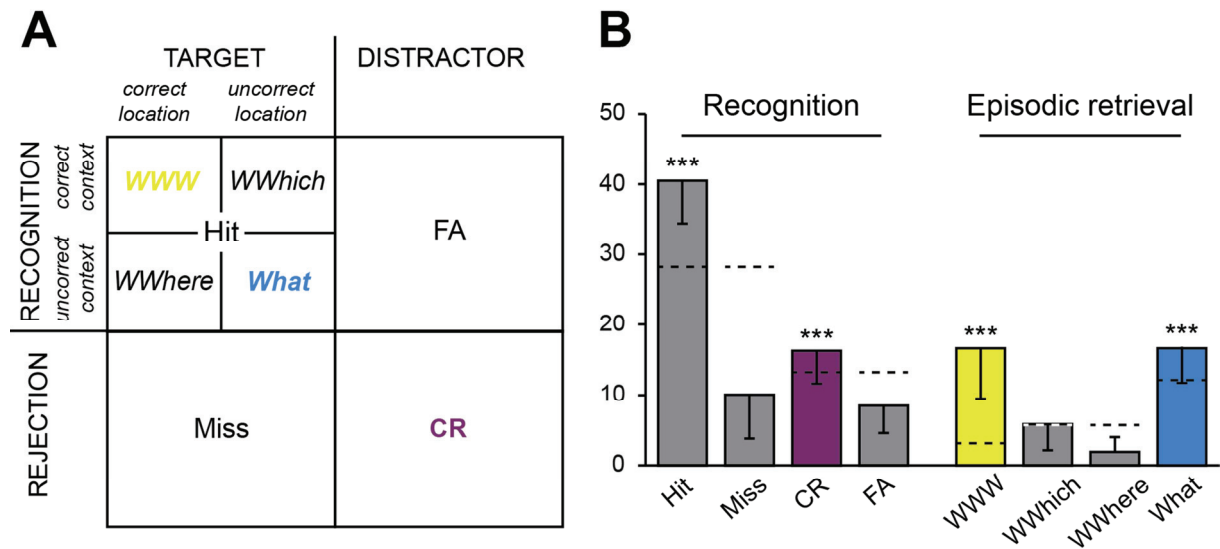


Figure 2. A) Schematic representation of the 8 response categories. B) Number of trials per condition. The responses of interest were represented in color. Dashed lines represent condition-specific chance level. FA, false alarm; CR, correct rejection. ***, $p < 0.001$ (above chance level).

During Retrieval, the breathing parameters (duration, volume, amplitude) did not significantly differ between Responses of interest (WWW, What and CR) [$F_{(1, 16)} = 2.05$, $p = 0.14$; $F_{(1, 16)} = 1.70$, $p = 0.20$; $F_{(1, 16)} = 0.06$, $p = 0.94$; respectively]. During Re-experience, a

significant effect of amplitude was noted [$F_{(1, 16)} = 5.94, p = 0.006$] due to an inspiration amplitude significantly greater for the WWW and What than for the CR responses ($p_s < 0.04$). No significant effect of the different Responses of interest was found on the duration and volume of the inspirations [$F_{(1, 16)} = 0.71, p = 0.50$; $F_{(1, 16)} = 1.16, p = 0.32$]. The re-experience of an episode triggered by odor, whatever its accuracy, was associated with inspiration of greater amplitude compared with resting state.

3.2 Functional cartography

First, we aimed to isolate areas underpinning the odor recognition and the research of associated episodic details, independently of the accuracy of the visuospatial context [(RetrWWW – RetrCR) \cap (RetrWhat – RetrCR)] (Table 1). The analysis of conjunction revealed significant activation in the left posterior hippocampus only (Figure 3A). Then, we examined areas activated in the re-experience of the entire episode, irrespective of its accuracy [(RexpWWW – RexpCR) \cap (RexpWhat – RexpCR)]. The superior frontal gyrus, the middle cingulate gyrus, the substantia nigra, the parietal and occipital gyri, and the right cerebellum were consistently activated (Figure 3B). These regions were all part of the Default Mode Network (DMN) and commonly found in autobiographical memory retrieval.

Second, we extracted the regions that underlie accurate odor-evoked episodic memory retrieval and re-experience (Table 1). The perception of odors leading to accurate episodic retrieval [RetrWWW – RetrWhat] specifically engaged a large set of regions reflecting the complex set of operations entailing the retrieval of rich episodes. It involved olfactory sensory and associative brain areas such as the piriform cortex and the orbitofrontal cortex (OFC), medial temporal lobe (MTL) memory regions such as the hippocampus and the parahippocampal gyrus, the typical autobiographical memory network including the inferior, middle, and superior frontal gyri, the cingulate cortex, and also the substantia nigra, involved in reward (Figure 3A). The re-experience of the accurate episodic memory [RexpWWW – RexpWhat] engaged a network close to but less distributed than the accurate retrieval network, revealing the continuity of the two cognitive processes. Activation was observed in the right posterior piriform cortex, the retrosplenial cortex, and the middle and posterior parts of the cingulate cortex (Figure 3B).

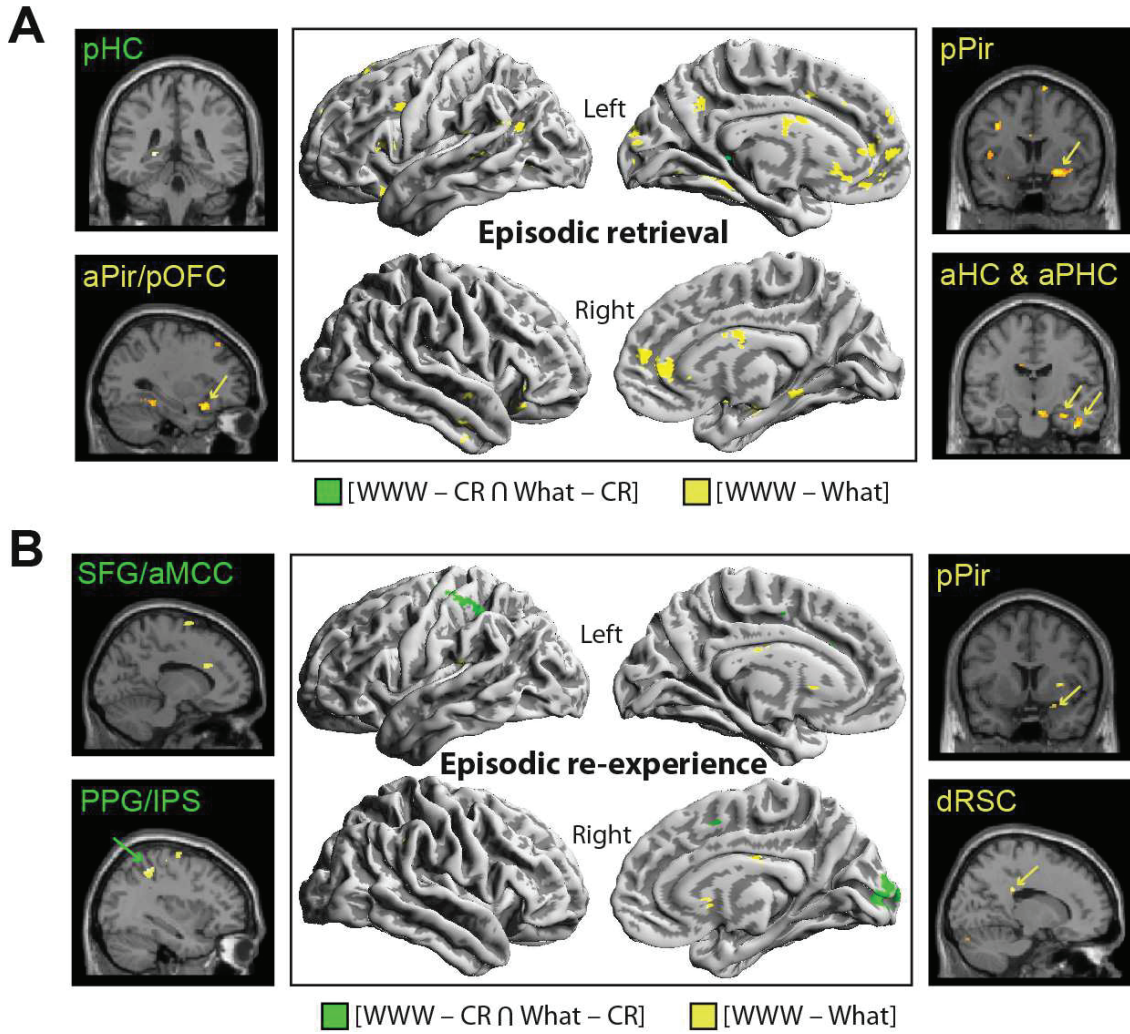


Figure 3. Brain regions engaged during odor-evoked episodic memory. A) Episodic retrieval and B) episodic re-experience brain regions consistently activated whatever the accuracy (green) and specific of the accurate episodic memory (yellow). Activations were thresholded for display at $p_{uncor} < 0.005$ with $k > 10$.

Table 1. Brain areas engaged in the retrieval and re-experience of odor-evoked episodic memory.

Lobe	Brain area	Hemisphere	ROI label	k	Z	x	y	z
(RetrWWW – RetrCR) \cap (RetrWhat – RetrCR)								
Limbic	Posterior hippocampus	L	pHip	4	3.4	-22	-36	4
RetrWWW – RetrWhat								
Frontal	Inferior Frontal Gyrus, triangular part	R	IFGtr	4	3.48	50	26	0
	Inferior Frontal Gyrus, triangular part	L	IFGtr*	11	3.44	-50	14	10
	Inferior Frontal Gyrus, triangular part	L	IFGtr*	4	3.25	-48	24	6
	Middle Frontopolar Gyrus	L	MFPG	6	3.45	-10	58	6
	Middle Frontal Gyrus	L	MFG	14	3.72	-36	8	36
	Superior Frontal Gyrus, lateral part	L	SFGlat*	10	3.44	-12	30	56
	Superior Frontal Gyrus, lateral part	L	SFGlat*	7	3.26	-28	34	52
	Superior Frontal Gyrus, lateral part	R	SFGlat	8	3.44	12	4	74
	Posterior Orbitofrontal Cortex	R	pOFC	4	3.24	24	24	-18
Limbic	Anterior Piriform Cortex / Posterior Orbitofrontal Cortex	L	aPir/pOFC	29	4.15	-30	16	-18
	Posterior Piriform Cortex, frontal part	R	pPir*	43	3.87	24	6	-10
	Anterior Cingulate Cortex, pregenual part	R	pACC	65	4.01	8	50	12
	Anterior Cingulate Cortex, pregenual part	R	pACC	17	3.45	12	34	2
	Anterior Cingulate Cortex, subgenual part	L	sACC	6	3.67	-6	22	-6
	Middle Cingulate Cortex, anterior part	L	aMCC	4	3.67	-10	10	44
	Middle Cingulate Cortex, posterior part	L	pMCC	4	3.82	-14	-10	30
	Anterior Hippocampus	R	aHip	9	3.38	32	-12	-18
	Anterior Parahippocampal Cortex/Fusiform gyrus	R	aPHC/Fus	12	4.00	44	-16	-28
	Posterior Parahippocampal Cortex	R	pPHC*	6	3.47	16	-38	-14
	Posterior Parahippocampal Cortex	R	pPHC*	5	3.24	20	-42	-16
Midbrain	Substantia Nigra	R	SNigra	19	3.77	10	-14	-18
Temporal	Middle Temporal Gyrus / Inferior Temporal Gyrus	R	MTG/ITG*	8	3.49	56	-2	-36
	Middle Temporal Gyrus / Inferior Temporal Gyrus	R	MTG/ITG*	8	3.35	56	-6	-24
	Superior Temporal Gyrus, anterior part	L	aSTG	4	3.68	-60	-10	-6
	Superior Temporal Gyrus, anterior part	L	aSTG	5	3.30	-54	-20	-10
	Superior Temporal Gyrus, posterior part	L	pSTG	13	3.46	-56	-52	26
	Transverse Temporal Gyrus, posterior part	L	pTTG*	8	3.27	-56	-28	14
	Posterior Insula	L	pIns	4	3.44	-36	-34	10
Parietal	Angular Gyrus / Superior Temporal Gyrus, posterior part	L	Ang/pSTG	11	3.73	-38	-62	22
	Precuneus reaching Posterior Cingulate Cortex, dorsal part	L	PCun/dPCC	8	3.35	-12	-54	34
Occipital	Occipital Gyrus	L	OG*	20	3.76	-34	-72	4
	Occipital Gyrus	L	OG*	5	3.56	-16	-68	-4
	Occipital Gyrus	L	OG	10	3.48	-20	-92	-2
Cerebellum	Cerebellum, IX	L	Cb9	32	4.46	-8	-64	-48
	Cerebellum, II	R	Cb2	4	3.43	24	-68	-42
(RexpWWW – RexpCR) \cap (RexpWhat – RexpCR)								
Frontal	Superior Frontal Gyrus, lateral part	L	SFGlat	6	3.37	-14	0	74
	Superior Frontal Gyrus, medial part	R	SFGmed	7	3.26	4	8	48
Limbic	Middle Cingulate Cortex, anterior part	L	aMCC	7	3.46	-12	22	26
Midbrain	Substantia Nigra	L	Snigra	15	3.79	-6	-24	-14
Parietal	Posterior Parietal Gyrus / Intraparietal Sulcus	L	PPG/IPS	37	3.63	-34	-38	52
	Posterior Parietal Gyrus, dorsal part	L	PPG	15	3.60	-48	-28	58
Occipital	Occipital Gyrus	R	OG	14	3.66	14	-100	6
	Striate Area	R	Striate	29	3.51	10	-90	2
Cerebellum	Cerebellum, V	R	Cb5	5	3.42	26	-44	-28
RexpWWW – RexpWhat								
Limbic	Posterior Piriform Cortex, temporal part	R	pPir*	4	3.24	24	6	-16
	Middle Cingulate Cortex, posterior part	L	pMCC	9	3.51	-16	-30	28
	Posterior Cingulate Cortex, dorsal part	R	dPCC	8	3.75	28	-46	26
	Retrosplenial Cortex, dorsal part	R	dRSC	10	4.17	16	-34	30
Temporal	Transverse Temporal Gyrus, posterior part	L	pTTG*	7	3.60	-60	-30	16
Parietal	Precentral Gyrus	L	PrG	4	3.38	-40	-10	26
Cerebellum	Cerebellum, VI	L	Cb6	10	3.47	-22	-52	-32

Notes. *k*, size of the cluster in number of connected voxels; *Z*, Student's *z*-value; *x*, *y*, *z*, MNI coordinates (in mm) of the maximum peak. The level of significance was set at $p < 0.001$,

uncorrected at the cluster level for multiple comparisons. *, regions subsequently merged for the connectivity analyses.

3.3 Functional connectivity

The modularity values Q were computed for all four individual functional connectivity matrices (RetrWWW, RetrWhat, RexpWWW and RexpWhat). An ANOVA showed a significant effect of the Response factor [$F_{(1, 17)} = 5.26, p = 0.035$] due to a higher modularity value for accurate (WWW: 0.25 ± 0.02) than inaccurate episodic memory (What: 0.24 ± 0.02), but not of the Time factor [$F_{(1, 17)} = 0.001, p = 0.93$] and not significant Response-by-Time interaction [$F_{(1, 17)} = 2.41, p = 0.14$]. This pattern of results suggested that through the whole memory process, accurate episodic memory was underpinned by networks split into more segregated sub-systems (modules) than inaccurate episodic memory. Nodes belonging to a similar module worked tighter together than nodes belonging to other modules.

The matrices of RetrWWW and RexpWWW revealed that the number of positive edges was positively correlated with the individual episodic score (EM) [$r = 0.54, t_{(16)} = 2.59, p = 0.020$ and $r = 0.50, t_{(16)} = 2.32, p = 0.034$, respectively], and as a consequence, negatively correlated with the number of negative edges. The higher the episodic memory performance, the more positively and strongly connected the regions were. When examined per region, only the triangular part of the left inferior frontal gyrus (IFGtr.L) showed a number of positive edges slightly significantly correlated with the episodic score during both RetrWWW and RexpWWW conditions ($r = 0.60, t_{(16)} = 3.00, p = 0.008$ and $r = 0.62, t_{(16)} = 3.14, p = 0.006$, respectively; with $p = 0.001$ when adjusted with the Bonferroni correction), suggesting its central role during accurate episodic memory.

Modular partitions of cocompartmentation matrices for the four conditions (RetrWWW, RetrWhat, RexpWWW and RexpWhat) were calculated (Figure S2). A recapitulation of these partitions was illustrated in Figure 4. It depicted the core network (in black) involved through the whole episodic memory process, whatever accuracy, and focused on the edges commonly found in the four conditions. Because the MTL areas were not consistently interacting with one another as well as with areas of other regions, they were not involved in this network. This core memory network was constituted of four different sub-networks. A large fronto-temporo-parietal network (11 areas) gathered olfactory sensorial areas (aPir/pOFC) and most of the regions of the default mode network (pACC, SFGlat, IFG, MFPG, aSTG, pSTG, MTG/ITG, Ang/pSTG, PCun/dPCC). Three smaller networks (3 or 4 areas) were localized in specific parts of the brain: 1) the anterior parietal / superior frontal area (aMCC, PPG/IPS,

SFG), 2) the occipital gyrus (OG, Striate) and 3) the posterior part of the cingulate gyrus (dPCC, dRSC, pMCC).

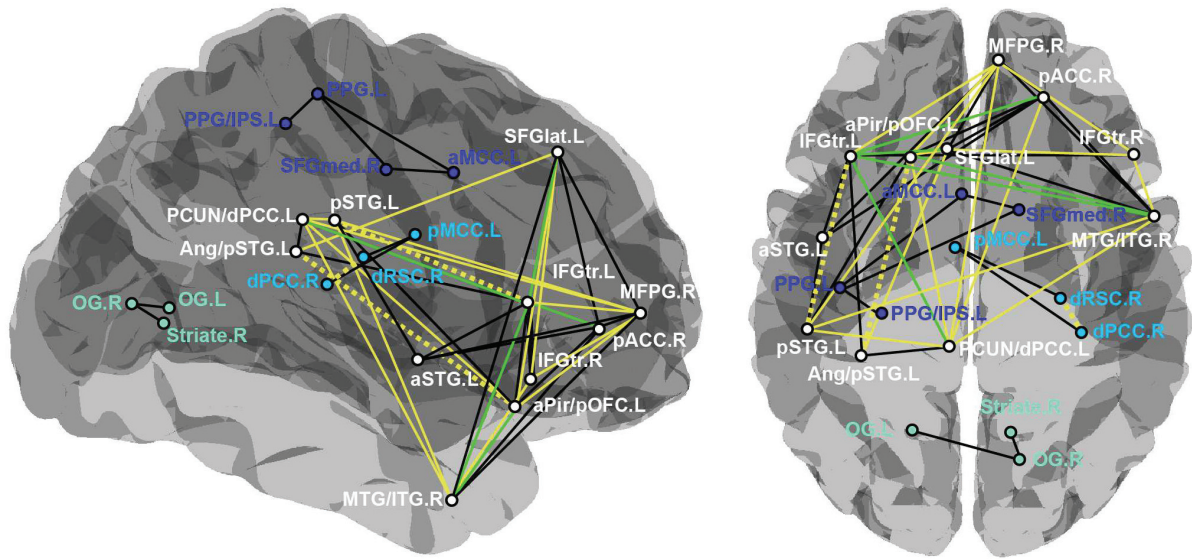


Figure 4. *Spatial representations of the core episodic memory network from two perspectives (Left, sagittal; Right, horizontal). The core episodic memory network, common to RetrWWW, RetrWhat, RexpWWW and RexpWhat conditions, was represented in black. It was made of four sub-networks whose nodes and names were represented in a different color (light green, dark blue, light blue and white). The specific interactions between areas supporting the RetrWWW and RexpWWW conditions were colored in yellow dashed and solid lines, respectively. The interactions between areas found as well in RetrWWW as RexpWWW conditions were represented in green. The networks are superimposed on pseudo-tridimensional templates (BrainMesh_ICBM152.nv, Xia et al., 2013). See Table 1 for abbreviations of the brain regions.*

Within these networks, the edges commonly found in RetrWWW and RexpWWW (green) and specific to either RetrWWW or RexpWWW (yellow) indicate the importance of each node in the two episodic memory phases. Only the large fronto-temporo-parietal and the posterior cingulate networks were modulated as a function of memory accuracy. During both retrieval and re-experience of accurate episodic memory, common interactions between 6 areas (aPIR/pOFC, pACC, Ang/pSTG, STG, IFGtr, MTG/ITG), in which the left inferior frontal gyrus (IFGtr.L) and the right middle/inferior temporal gyrus (MTG/ITG) appeared as pivot, were revealed. During episodic retrieval, specific interactions were found (aPIR/pOFC – Ang/pSTG; dPCC – dRSC; IFGtr – pSTG) and support the involvement of sensory reactivation and recollective processes during accurate episodic retrieval. During re-experience, 13 specific interactions were revealed in the large fronto-temporo-parietal network, involving all the regions of this network, except the left inferior frontal gyrus (IFGtr.L) engaged indifferently during episodic memory phases. In these interactions, the

middle frontopolar gyrus (MFPG) and the precuneus reaching the dorsal posterior cingulate cortex (PCun/sPCC) seemed to be essential by being together involved in 9 out of 13 interactions. This result support the requirement of recollection, visual imagery and self-related processes in accurate episodic memory re-experience.

4 Discussion

The goal of the present study was to examine how memory accuracy impacts the neural network and the functional interactions supporting the retrieval and the re-experience of past episodes. Despite the complexity of the episodic memory task, target odors significantly triggered the retrieval and re-experience of accurate episodic memories, composed of an odor located in a specific location of a visual contextual environment. The retrieval of accurate episodic memories engaged a distributed and specific neural network, involving both the regions typically found in laboratory-based and in autobiographical approaches. Accurate re-experience of episodes relied on a less distributed network than the accurate episodic retrieval, assembling regions mainly involved in visual and olfactory mental imagery. We provided the first observation that the episodic memory retrieval network reflects accuracy, even in very strict comparison, from the early retrieval to the memory re-experience. Importantly, modularity analyses revealed that the dynamic of the episodic memory networks was modulated by accuracy. These networks were characterized by more segregated modules and by higher functional connectivity during accurate than inaccurate retrieval and re-experience. The focus on the core episodic memory network highlighted the ensemble of brain interactions consistently recruited in the whole episodic memory process. It emphasized the requirement of neural interactions coming from sensory and semantic regions to elicit accurate episodic memories. Altogether these results were consistent with the idea that accuracy in episodic memory relies on a specific and distributed network, strongly interconnected, in which sensory and semantic processes occupy a central place.

4.1 The piriform cortex implication in accurate memory retrieval and re-experience

The current findings extended previous studies showing that true memories are sustained by consistently higher activation of early sensory cortices than false memories, depicting the amount of sensory details retrieved (Cabeza et al., 2001; Okado and Stark, 2003; Slotnick and Schacter, 2004; Garoff-Eaton et al., 2006; Stark et al., 2010; Dennis et al., 2014). We compared the retrieval of accurate and inaccurate episodic memories, triggered in both cases by the accurate recognition of an old odor. The accurate episodic memories involved greater

activation of olfactory (piriform and orbitofrontal cortices) and early visual (occipital gyrus) processing regions than inaccurate episodic retrieval. Moreover, our results also revealed the increased involvement of the posterior parahippocampal cortex, shown to be sensitive to the retrieval of sensory information (Ungerleider et al., 1998; Cabeza et al., 2001), and of the angular gyrus, known to integrate cross-modal information (Seghier, 2013). These results supported the hypothesis of a larger recovery of sensory details in accurate than in inaccurate episodic memory. However, only the piriform cortex sustainably discriminated memory accuracy through the whole memory process (memory retrieval and re-experience). The major role of the piriform cortex in olfactory long-term memory is consensual (Saive et al., 2014a). Its involvement is observed in the recognition of an odor or its label (Savic et al., 2000; Dade et al., 2002; Cerf-Ducastel and Murphy, 2006; Royet et al., 2011; Lehn et al., 2013), in associative odor recognition (Gottfried et al., 2004), in odor-evoked autobiographical memory and feeling of familiarity (Royet et al., 2001; Plailly et al., 2005, 2007; Arshamian et al., 2013) and in odor mental imagery (Djordjevic et al., 2005; Bensafi et al., 2007; Plailly et al., 2012). Our study further offered the opportunity to demonstrate its role throughout two successive steps of the episodic memory process. In the early phase of the retrieval, its higher activation suggested a greater sensory and perceptual reactivation evoked by odor perception when the participants retrieved accurate than inaccurate episodic memories. During re-experience, when no stimulus was delivered, activation of the piriform cortex would reveal mental imagery processing, reflecting the highly preserved sensory qualities of accurate episodic memories.

4.2 The MTL implication in accurate episodic memory retrieval

Our findings demonstrated that the MTL largely contributed to the retrieval of accurate episodic memories. The hippocampus and parahippocampal cortex were necessary for the early retrieval search and construction of the memory, but not for the re-experience phase. This result fit well with the previous evidence that the MTL regions are involved in memory access, while the re-experience phase relied mostly on sensory and prefrontal regions (Daselaar et al., 2008; Ford et al., 2014). These MTL regions have been identified as core contributors in construction of autobiographical memory (Svoboda et al., 2006; Cabeza and St Jacques, 2007) and in the detailed and vivid recollective experience that supports the accurate retrieval of item and context in episodic memory (Diana et al., 2007; Aminoff et al., 2013; Poppenk et al., 2013). Within the MTL, the right anterior hippocampus and the parahippocampal cortex were specifically activated during accurate episodic retrieval.

Consistently, the right anterior hippocampus, which is known to code spatial layout and temporal order and to assign value to items (Ekstrom et al., 2011; Morgan et al., 2011; Ranganath and Ritchey, 2012), has been recently shown to code the successful retention of context information (Ritchey et al., 2015). In our study, its activation could indicate the retrieval of accurate contextual information (including spatial and temporal details) leading to the recovery of the whole accurate episode. The parahippocampal gyrus is a multimodal structure involved in visuospatial scene processing (Aminoff et al., 2013), and in sensory and semantic representations of visual and olfactory stimuli (Savic and Berglund, 2004; Binder et al., 2009). As previously described, its recruitment could demonstrate the early contextual reinstatement induced by odor perception which is necessary to recover the accurate episodic memory (Kveraga et al., 2011). Our results further revealed that the left posterior hippocampus underpinned accurate odor recognition and the research of associated episodic details, independently of their accuracy. We could hypothesize that the odor recognition lead to a pattern separation process, necessary to discriminate between different visuospatial environments, which is known to highly relied on the posterior hippocampus (Poppenk et al., 2013).

4.3 The semantic memory contribution to accurate episodic memory

At odor perception, the accurate episodic retrieval process activated a complex network including the left inferior frontal gyrus, superior frontal gyrus, posterior cingulate gyrus, parahippocampal cortex, middle and inferior temporal gyri, and angular gyrus. All these areas have been identified as pertaining at the core semantic network (Binder et al., 2009; Binder and Desai, 2011), and the anterior temporal lobe has been further described as a semantic hub that integrates the information with concepts (Tyler et al., 2004). With the orbitofrontal cortex, the dorsomedial anterior temporal lobe has been demonstrated to code high-level knowledge-based and hedonic-based representations of odors, supporting odor-word mapping and identification (Olofsson et al., 2013, 2014). They are known to support the controlled retrieval of semantic information critical for cue specification and for the retrieval of conceptual knowledge, two processes necessary for accurate episodic memory retrieval (Wagner et al., 2001; Reynolds et al., 2004; Binder et al., 2009). Consistently with these findings, our imaging results corroborated the idea that accurate episodic memory is favored by the retrieval of semantic knowledge.

According to a recent model, the retrieval of semantic knowledge relies on modality-specific and supramodal representations (Binder and Desai, 2011). The modality-specific

regions, which would be the piriform cortex here, store perceptual and conceptual representations about entities. These regions provide inputs to the supramodal regions that store representations about scenes and relationships between dimensions allowing the reconstruction of the episode, and which could be the orbitofrontal cortex here,. The inferior and superior frontal gyri do not store semantic information, but control goal-directed selection of relevant information for the episodic memory retrieval. In this model, the retrosplenial cortex represents an interface between the semantic and the episodic memory networks, crucial to the reconstruction of episodic memories, through its strong reciprocal connections with the hippocampus. Finally, the implication of this semantic network during the early stage of the retrieval is in accordance with the idea that episodic memories are retrieved only after accessing more general and abstract personal knowledge linked to the cue (Conway and Pleydell-Pearce, 2000; Conway, 2009).

4.4 The dynamic of the core episodic network reflects accuracy

Our functional connectivity findings confirmed and extended the emerging idea that the enhancement of interactions across the brain favored accurate and evocative memory (Watrous et al., 2013; Meunier et al., 2014; King et al., 2015). Using modular structure decomposition, our results went further and demonstrated that when accurate and complete, episodic memory retrieval network was characterized by segregated modules made up of highly interacting regions, possibly reflecting a higher functional specificity of modules. The higher the episodic memory performance, the more specifically and strongly the brain regions interacted. This result supported the idea we previously proposed that there is one way to be accurate and several ways to be wrong (Meunier et al., 2014).

To our knowledge, the current study is the first to unveil the specific interactions inside the core episodic memory network allowing the distinction between accurate and inaccurate episodic memories from the early retrieval phase to the memory re-experience (Figure 5). Functional connectivity results emphasize the importance of sensory regions, prefrontal cortex, posterior parietal cortex and anterior temporal regions in mediating the accurate episodic memory retrieval. This network is concordant with numerous studies demonstrating the role of prefrontal, infero-temporal and postero-parietal cortices in episodic memory (Cabeza et al., 2004; Cabeza and St Jacques, 2007; McDermott et al., 2009; Saive et al., 2014a). Interestingly, most of the regions revealed here, with the exception of the sensory and anterior temporal regions, belong to the default mode network, critically involved in several cognitive processes such as autobiographical memory, prospection, and self-referential

(Greicius et al., 2003; Buckner et al., 2008; Spreng and Grady, 2010). It has been postulated that medial prefrontal and posterior parietal cortices are the two major nodes of integration inside this network and modulate activity during tasks (Fransson and Marrelec, 2008; Uddin et al., 2009; Spreng and Grady, 2010). Our results were consistent with this idea and revealed the high requirement of neural interactions between prefrontal and posterior parietal regions and the rest of the network during the whole memory process, especially during the memory re-experience.

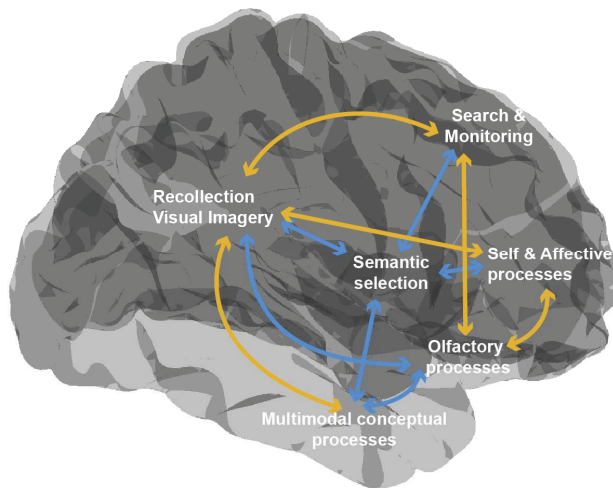


Figure 5. Schematic illustration of the brain interactions underpinning accurate episodic memory retrieval common to the retrieval and re-experience process (blue) and specific to the re-experience process (orange).

et al., 2005; Willander and Larsson, 2007). Furthermore, semantic memory regions specifically interacted with the entire network during the memory process. The central place of the inferior frontal gyrus in this network is consistent with the idea that this region is involved when tasks require effortful selection of competing semantic (Thompson-Schill et al., 1997; Wagner et al., 2001). To reconstruct an accurate episodic memory, the access to semantic and conceptual knowledge appeared to be essential (Conway and Pleydell-Pearce, 2000; Haque and Conway, 2001).

Conclusion

Our results revealed a distributed neural network discriminating accurate from inaccurate episodic memories, from the early retrieval to the memory re-experience. Our data provided support for models that emphasize the involvement of sensory and semantic processes as being central to the retrieval of recent episodic memories. It determined a possible mechanism

Sensory regions also played a central role in this network. Their interactions with regions supporting recollection and multisensory regions through the whole process were essential to evoke and elaborate accurate memories (Figure 5). Their interactions with prefrontal regions responsible for elaboration, post-retrieval monitoring, emotion and self-reference, were essential in the accurate episodic re-experience. These results highlighted the perceptual and evocative nature of accurate episodic memories trigger by odors (Herz and Cupchik, 1992; Goddard

by which accurate item and contextual information could be retrieved. Our findings argued for the importance of timed dynamics across sensory, semantic and the default mode network as essential for the accurate episodic retrieval. This study highlighted the need to consider episodic memory as the combination of multiple interdependent cognitive processes relying on a distributed neural network tightly and specifically interconnected.

Conflict of Interest Statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Acknowledgments

This work was supported by the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), the LABEX Cortex (NR-11-LABX-0042) of Université de Lyon within the program “Investissements d’Avenir” (ANR-11-IDEX-0007) operated by the French National Research Agency (ANR) and research grants from the Région Rhône-Alpes (CIBLE 10 015 772 01). Anne-Lise Saive was funded by the Roudnitska Foundation. David Meunier was funded by LABEX Cortex. We thank all the members of CERMEP for their valuable assistance.

5 References

- Aminoff EM, Kveraga K, Bar M (2013) The role of the parahippocampal cortex in cognition. *Trends Cogn Sci* 17:379–390.
- Arshamian A, Iannilli E, Gerber JC, Willander J, Persson J, Seo H-S, Hummel T, Larsson M (2013) The functional neuroanatomy of odor evoked autobiographical memories cued by odors and words. *Neuropsychologia* 51:123–131.
- Bensafi M, Sobel N, Khan RM (2007) Hedonic-specific activity in piriform cortex during odor imagery mimics that during odor perception. *J Neurophysiol* 98:3254–3262.
- Binder JR, Desai RH (2011) The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn Sci* 15:527–536.
- Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL (2009) Where Is the Semantic System? A Critical Review and Meta-Analysis of 120 Functional Neuroimaging Studies. *Cereb Cortex* 19:2767–2796.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL (2008) The brain’s default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124:1–38.
- Cabeza R, Prince SE, Daselaar SM, Greenberg DL, Budde M, Dolcos F, LaBar KS, Rubin DC (2004) Brain activity during episodic retrieval of autobiographical and laboratory events: an fMRI study using a novel photo paradigm. *J Cogn Neurosci* 16:1583–1594.

- Cabeza R, Rao SM, Wagner AD, Mayer AR, Schacter DL (2001) Can medial temporal lobe regions distinguish true from false? An event-related functional MRI study of veridical and illusory recognition memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:4805–4810.
- Cabeza R, St Jacques P (2007) Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends Cogn Sci* 11:219–227.
- Cerf-Ducastel B, Murphy C (2006) Neural substrates of cross-modal olfactory recognition memory: an fMRI study. *Neuroimage* 31:386–396.
- Conway MA (2009) Episodic memories. *Neuropsychologia* 47:2305–2313.
- Conway MA, Pleydell-Pearce CW (2000) The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychol Rev* 107:261–288.
- Dade LA, Zatorre RJ, Jones-Gotman M (2002) Olfactory learning: convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. *Brain* 125:86–101.
- Daselaar SM, Rice HJ, Greenberg DL, Cabeza R, LaBar KS, Rubin DC (2008) The spatiotemporal dynamics of autobiographical memory: neural correlates of recall, emotional intensity, and reliving. *Cereb Cortex* 18:217–229.
- Deichmann R, Gottfried JA, Hutton C, Turner R (2003) Optimized EPI for fMRI studies of the orbitofrontal cortex. *Neuroimage* 19:430–441.
- Dennis NA, Johnson CE, Peterson KM (2014) Neural correlates underlying true and false associative memories. *Brain Cogn* 88:65–72.
- Diana RA, Yonelinas AP, Ranganath C (2007) Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends Cogn Sci* 11:379–386.
- Djordjevic J, Zatorre RJ, Petrides M, Boyle JA, Jones-Gotman M (2005) Functional neuroimaging of odor imagery. *NeuroImage* 24:791–801.
- Dodel S, Golestani N, Pallier C, ElKouby V, Le Bihan D, Poline J-B (2005) Condition-dependent functional connectivity: syntax networks in bilinguals. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 360:921–935.
- Eacott MJ, Easton A (2010) Episodic memory in animals: remembering which occasion. *Neuropsychologia* 48:2273–2280.
- Easton A, Eacott MJ (2008) Chapter 2.3 A new working definition of episodic memory: replacing “when” with “which.” In: *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Ekrem Dere AE, ed), pp 185–196. Düsseldorf: Elsevier.
- Eichenbaum H (2000) A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci* 1:41–50.
- Ekstrom AD, Copara MS, Isham EA, Wang W, Yonelinas AP (2011) Dissociable networks involved in spatial and temporal order source retrieval. *NeuroImage* 56:1803–1813.

- Fell J, Axmacher N (2011) The role of phase synchronization in memory processes. *Nat Rev Neurosci* 12:105–118.
- Ford JH, Morris JA, Kensinger EA (2014) Effects of Emotion and Emotional Valence on the Neural Correlates of Episodic Memory Search and Elaboration. *J Cogn Neurosci* 26:825–839.
- Fransson P, Marrelec G (2008) The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *NeuroImage* 42:1178–1184.
- Garoff-Eaton RJ, Slotnick SD, Schacter DL (2006) Not all false memories are created equal: the neural basis of false recognition. *Cereb Cortex* 16:1645–1652.
- Goddard L, Pring L, Felmingham N (2005) The effects of cue modality on the quality of personal memories retrieved. *Memory* 13:79–86.
- Gómez S, Jensen P, Arenas A (2009) Analysis of community structure in networks of correlated data. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 80:016114.
- Gorgolewski K, Burns CD, Madison C, Clark D, Halchenko YO, Waskom ML, Ghosh SS (2011) Nipype: a flexible, lightweight and extensible neuroimaging data processing framework in Python. *Front Neuroinform* 5:13.
- Gottfried JA, Smith APR, Rugg MD, Dolan RJ (2004) Remembrance of odors past: human olfactory cortex in cross-modal recognition memory. *Neuron* 42:687–695.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V (2003) Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:253–258.
- Haque S, Conway MA (2001) Sampling the process of autobiographical memory construction. *Eur J Cog Psychol* 13:529–547.
- Herz RS, Cupchik GC (1992) An experimental characterization of odor-evoked memories in humans. *Chem Senses* 17:519–528.
- Hutton C, Bork A, Josephs O, Deichmann R, Ashburner J, Turner R (2002) Image distortion correction in fMRI: A quantitative evaluation. *Neuroimage* 16:217–240.
- Jezzard P, Balaban RS (1995) Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations. *Magn Reson Med* 34:65–73.
- Karanian JM, Slotnick SD (2014) The cortical basis of true memory and false memory for motion. *Neuropsychologia* 54:53–58.
- King DR, de Chastelaine M, Elward RL, Wang TH, Rugg MD (2015) Recollection-related increases in functional connectivity predict individual differences in memory accuracy. *J Neurosci* 35:1763–1772.

- Kveraga K, Ghuman AS, Kassam KS, Aminoff EA, Hämäläinen MS, Chaumon M, Bar M (2011) Early onset of neural synchronization in the contextual associations network. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:3389–3394.
- Lehn H, Kjønigsen LJ, Kjelvik G, Håberg AK (2013) Hippocampal involvement in retrieval of odor vs. object memories. *Hippocampus* 23:122–128.
- Mai J, Paxinos G, Voss T (2008) *Atlas of the Human Brain*, Academic Press.
- McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC (1995) Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev* 102:419–457.
- McDermott KB, Szpunar KK, Christ SE (2009) Laboratory-based and autobiographical retrieval tasks differ substantially in their neural substrates. *Neuropsychologia* 47:2290–2298.
- Mesulam M. (2000) *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology* (Mesulam MM, ed). New York: Oxford University Press.
- Meunier D, Fonlupt P, Saive A-L, Plailly J, Ravel N, Royet J-P (2014) Modular structure of functional networks in olfactory memory. *Neuroimage* 95:264–275.
- Morgan LK, MacEvoy SP, Aguirre GK, Epstein RA (2011) Distances between Real-World Locations Are Represented in the Human Hippocampus. *J Neurosci* 31:1238–1245.
- Neisser U (1982) Memory: What are the important questions. In: *Memory observed: Remembering in natural contexts*, W.H. Freeman., pp 3–19. New York.
- Neisser U, Winograd E (1995) *Remembering reconsidered: Ecological and traditional approaches to the study of memory*. England: Cambridge University Press.
- Norman KA, Schacter DL (1997) False recognition in younger and older adults: exploring the characteristics of illusory memories. *Mem Cognit* 25:838–848.
- Okado Y, Stark C (2003) Neural processing associated with true and false memory retrieval. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3:323–334.
- Olofsson JK, Hurley RS, Bowman NE, Bao X, Mesulam M-M, Gottfried JA (2014) A designated odor-language integration system in the human brain. *J Neurosci* 34:14864–14873.
- Olofsson JK, Rogalski E, Harrison T, Mesulam M-M, Gottfried JA (2013) A cortical pathway to olfactory naming: evidence from primary progressive aphasia. *Brain* 136:1245–1259.
- Plailly J, Bensafi M, Pachot-Clouard M, Delon-Martin C, Kareken DA, Rouby C, Segebarth C, Royet JP (2005) Involvement of right piriform cortex in olfactory familiarity judgments. *Neuroimage* 24:1032–1041.
- Plailly J, Delon-Martin C, Royet J-P (2012) Experience induces functional reorganization in brain regions involved in odor imagery in perfumers. *Hum Brain Mapp* 33:224–234.

- Plailly J, Tillmann B, Royet J-P (2007) The feeling of familiarity of music and odors: the same neural signature? *Cereb Cortex* 17:2650–2658.
- Poppenk J, Evensmoen HR, Moscovitch M, Nadel L (2013) Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends Cogn Sci* 17:230–240.
- Ranganath C, Ritchey M (2012) Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nat Rev Neurosci* 13:713–726.
- Reynolds JR, Donaldson DI, Wagner AD, Braver TS (2004) Item- and task-level processes in the left inferior prefrontal cortex: positive and negative correlates of encoding. *NeuroImage* 21:1472–1483.
- Ritchey M, Montchal ME, Yonelinas AP, Ranganath C (2015) Delay-dependent contributions of medial temporal lobe regions to episodic memory retrieval. *Elife* 4:e05025.
- Royet JP, Hudry J, Zald DH, Godinot D, Gregoire MC, Lavenne F, Costes N, Holley A (2001) Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. *Neuroimage* 13:506–519.
- Royet J-P, Morin-Audebrand L, Cerf-Ducastel B, Haase L, Issanchou S, Murphy C, Fonlupt P, Sulmont-Rossé C, Plailly J (2011) True and false recognition memories of odors induce distinct neural signatures. *Front Hum Neurosci* 5:65.
- Saive A-L, Ravel N, Thévenet M, Royet J-P, Plailly J (2013) A novel experimental approach to episodic memory in humans based on the privileged access of odors to memories. *J Neurosci Meth* 213:22–31.
- Saive A-L, Royet J-P, Plailly J (2014a) A review on the neural bases of episodic odor memory: from laboratory-based to autobiographical approaches. *Front Behav Neurosci* 8:240.
- Saive A-L, Royet J-P, Ravel N, Thévenet M, Garcia S, Plailly J (2014b) A unique memory process modulated by emotion underpins successful odor recognition and episodic retrieval in humans. *Front Behav Neurosci* 8:203.
- Savic I, Berglund H (2004) Passive perception of odors and semantic circuits. *Hum Brain Mapp* 21:271–278.
- Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P (2000) Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron* 26:735–745.
- Schacter DL (1999) The seven sins of memory. Insights from psychology and cognitive neuroscience. *Am Psychol* 54:182–203.
- Schacter DL, Norman KA, Koutstaal W (1998) The cognitive neuroscience of constructive memory. *Annu Rev Psychol* 49:289–318.
- Schacter DL, Reiman E, Curran T, Yun LS, Bandy D, McDermott KB, Roediger HL (1996) Neuroanatomical correlates of veridical and illusory recognition memory: evidence from positron emission tomography. *Neuron* 17:267–274.

- Schooler JW, Gerhard D, Loftus EF (1986) Qualities of the unreal. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 12:171–181.
- Seghier ML (2013) The Angular Gyrus: Multiple Functions and Multiple Subdivisions. *The Neuroscientist* 19:43–61.
- Sezille C, Messaoudi B, Bertrand A, Joussain P, Thevenet M, Bensafi M (2013) A portable experimental apparatus for human olfactory fMRI experiments. *J Neurosci Meth* 218:29–38.
- Slotnick SD, Schacter DL (2004) A sensory signature that distinguishes true from false memories. *Nat Neurosci* 7:664–672.
- Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Goode RL, Sullivan EV, Gabrieli JD (1998) Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature* 392:282–286.
- Spreng RN, Grady CL (2010) Patterns of Brain Activity Supporting Autobiographical Memory, Prospection, and Theory of Mind, and Their Relationship to the Default Mode Network. *J Cogn Neurosci* 22:1112–1123.
- Stark CEL, Okado Y, Loftus EF (2010) Imaging the reconstruction of true and false memories using sensory reactivation and the misinformation paradigms. *Learn Mem* 17:485–488.
- St Jacques PL, Kragel PA, Rubin DC (2011) Dynamic neural networks supporting memory retrieval. *Neuroimage* 57:608–616.
- Svoboda E, McKinnon MC, Levine B (2006) The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 44:2189–2208.
- Thomas-Danguin T, Rouby C, Sicard G, Vigouroux M, Farget V, Johanson A, Bengtson A, Hall G, Ormel W, De Graaf C, Rousseau F, Dumont J-P (2003) Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. *Rhinology* 41:142–151.
- Thompson-Schill SL, D’Esposito M, Aguirre GK, Farah MJ (1997) Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:14792–14797.
- Traag VA, Bruggeman J (2009) Community detection in networks with positive and negative links. *Phys Rev E* 80:036115.
- Tulving E (1983) *Elements of episodic memory*. Oxford: Clarendon.
- Tulving E (2001) Episodic memory and common sense: how far apart? *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 356:1505–1515.
- Tulving E (2002) Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol* 53:1–25.
- Tyler LK, Stamatakis EA, Bright P, Acres K, Abdallah S, Rodd JM, Moss HE (2004) Processing objects at different levels of specificity. *J Cogn Neurosci* 16:351–362.

- Uddin LQ, Clare Kelly AM, Biswal BB, Xavier Castellanos F, Milham MP (2009) Functional connectivity of default mode network components: Correlation, anticorrelation, and causality. *Hum Brain Mapp* 30:625–637.
- Ungerleider LG, Courtney SM, Haxby JV (1998) A neural system for human visual working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:883–890.
- Varela F, Lachaux J-P, Rodriguez E, Martinerie J (2001) The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2:229–239.
- Wagner AD, Paré-Blagoev EJ, Clark J, Poldrack RA (2001) Recovering meaning: left prefrontal cortex guides controlled semantic retrieval. *Neuron* 31:329–338.
- Watrous AJ, Tandon N, Conner CR, Pieters T, Ekstrom AD (2013) Frequency-specific network connectivity increases underlie accurate spatiotemporal memory retrieval. *Nat Neurosci* 16:349–356.
- Willander J, Larsson M (2007) Olfaction and emotion: the case of autobiographical memory. *Mem Cognition* 35:1659–1663.
- Winograd E (1988) Continuities between ecological and laboratory approaches to memory. Remembering reconsidered: Ecological and traditional approaches to the study of memory:11–20.
- Xia M, Wang J, He Y (2013) BrainNet Viewer: A Network Visualization Tool for Human Brain Connectomics Csermely P, ed. *PLoS ONE* 8:e68910.

Figure S1. Schematic illustration of the successive steps of the functional connectivity analysis.

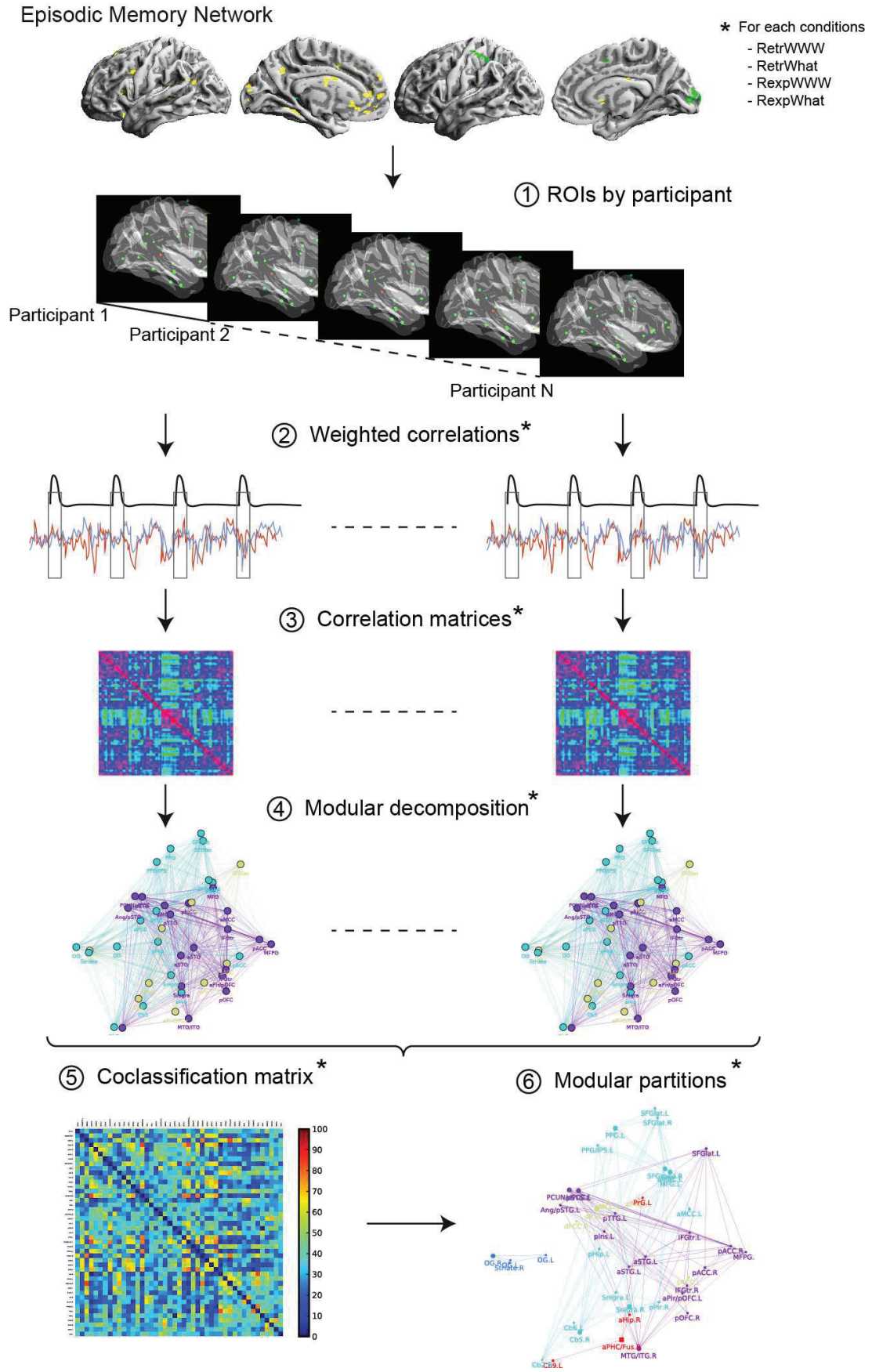
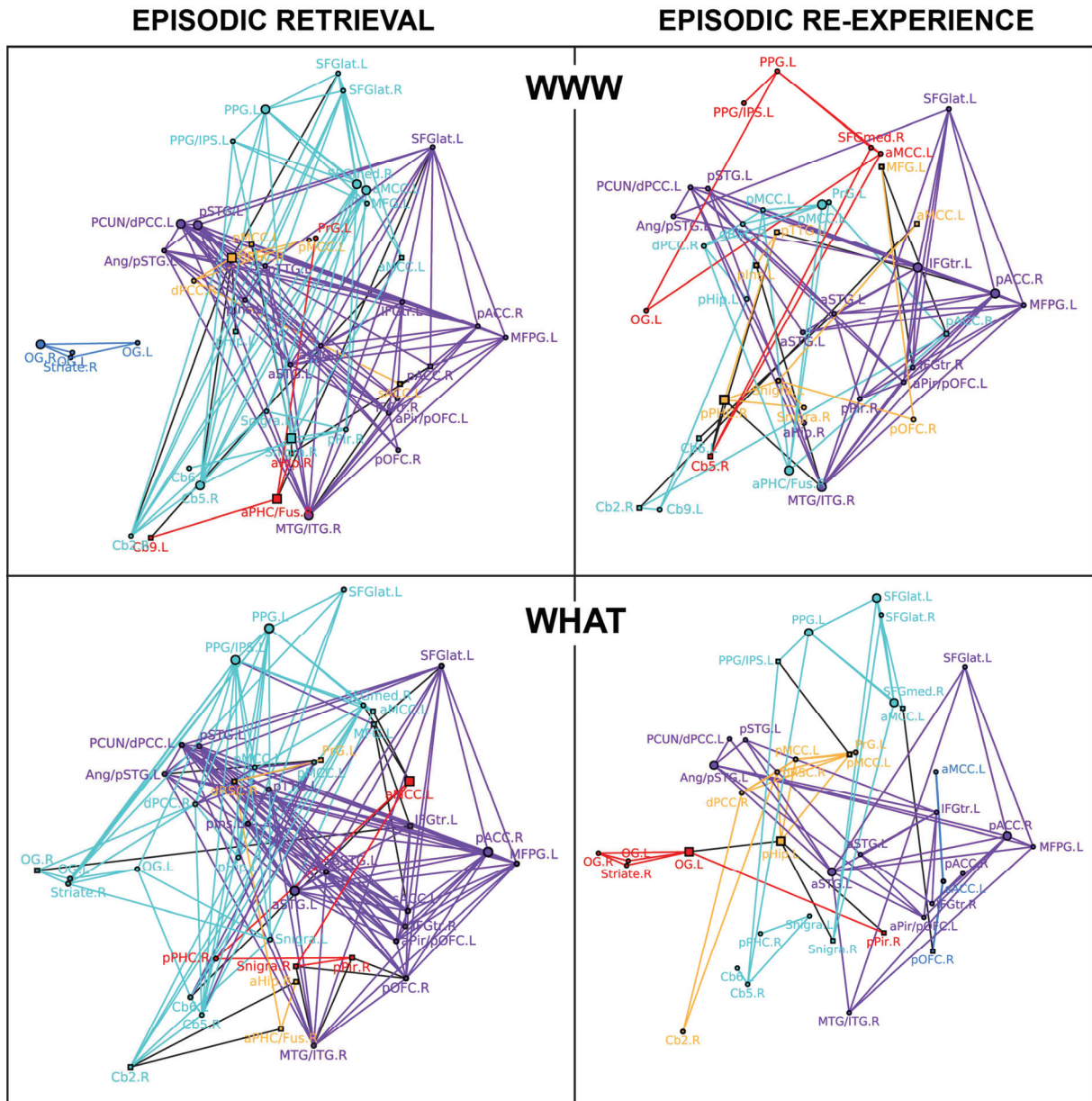


Figure S2. Spatial representations of the modular decomposition of the four coclassification matrices (RetrWWW, RetrWhat, RexpWWW, RexpWhat). Only edges representing two nodes coclassified in at least half of the population were kept. Each partition of strongly interconnected nodes was represented in the same color (blue, cyan, orange, purple and red) and edges between partitions were represented in black. See Table 1 for abbreviations of the brain regions.



VI- DISCUSSION GÉNÉRALE & PERSPECTIVES

DISCUSSION GÉNÉRALE

La mémoire épisodique est un processus complexe qui nous permet de nous replonger dans nos souvenirs et de nous rappeler d'événements passés riches et détaillés. Dans ce travail de thèse, les odeurs, particulièrement celles générant des émotions, constituent des indices de rappel puissants, conduisant à la reconstruction fructueuse de souvenirs émotionnels riches et spécifiques. Nous avons mis en évidence qu'en fonction de l'exactitude des souvenirs rappelés, des processus cognitifs différents s'opèrent. Ces processus sont sous-tendus par des réseaux neuronaux et des interactions cérébrales spécifiques. Enfin, ces travaux suggèrent que les expériences et les connaissances acquises au cours de notre vie modulent notre mémoire et peuvent favoriser le rappel de certains souvenirs épisodiques.

Dans cette discussion, nous commencerons par faire un bilan des performances comportementales obtenues au cours des 5 études présentées dans ce manuscrit (le premier article contenant deux études). Nous mettrons en relation leurs points communs et leurs spécificités. Nous examinerons ensuite quels mécanismes neuronaux permettent le rappel de souvenirs épisodiques corrects. Nous nous intéresserons à deux questions majeures : Comment les différents processus cognitifs du rappel de souvenirs épisodiques corrects, interagissent-ils ? Comment les régions olfactives et le LTM interagissent-ils au cours du rappel épisodique correct ? Enfin, nous proposerons un modèle bilan caractérisant l'ensemble des mécanismes et des interactions neuronales mises en jeu au cours du rappel épisodique indicé par des odeurs.

1. Le rappel épisodique au fil des études : performances mnésiques et respiration

1.1. Bilan des performances mnésiques et des caractéristiques des odeurs les influençant

La même approche comportementale, développée au début de ce travail de thèse, est utilisée dans l'ensemble des études de ce manuscrit. Cette approche novatrice permet l'encodage libre d'épisodes complexes constitués d'odeurs non familières (*Quoi*), localisées à des emplacements distincts (*Où*), dans un environnement visuel donné (*Quel contexte*). Elle permet également d'étudier de manière contrôlée le rappel de ces épisodes après 24 à 72 heures. De manière générale, dans toutes les études, malgré la difficulté de la tâche, les participants sont très performants pour reconnaître les odeurs anciennes et se rappeler des environnements visuels et spatiaux qui leur étaient associés lors de l'encodage. Dans ce cas, l'association des trois dimensions de l'épisode est forte et la perception de l'odeur déclenche le rappel de l'ensemble de l'épisode (Etude 3). A l'inverse, quand l'association entre les trois dimensions est faible, les participants ne récupèrent pas l'ensemble de l'épisode et les processus de rappel épisodique et de reconnaissance sont alors distincts (Etude 3).

Dans certaines études, les participants évaluent leur perception des odeurs, ce qui permet d'étudier l'influence des caractéristiques des odeurs sur les performances de mémoire. Ces analyses mettent en évidence que l'hédonicité et la familiarité des odeurs influencent les

capacités de mémoire épisodique. Dans l'étude 3, nous montrons que les émotions générées par les odeurs, quelle que soit leur valence, favorisent le rappel épisodique correct. Dans l'étude 4, nous montrons que les odeurs familières favorisent l'expérience de recollection accompagnant le rappel du souvenir.

L'évaluation des odeurs par les participants est réalisée dans les études 3, 4 et 5, mais elle n'a pas toujours été analysée. Il est donc possible de regrouper l'ensemble des participants de ces trois études dans une seule analyse pour tester l'effet des émotions et de la familiarité sur les performances de mémoire. Cette méta-analyse regroupe 74 participants (âge : 22.12 ± 2.22 , tous les participants de l'étude 5 sont intégrés). Pour tester l'influence des émotions générées par les odeurs, nous étudions les relations entre les performances de reconnaissance et de rappel épisodique, et le caractère plaisant et déplaisant des odeurs. Dans cette méta-analyse, le rappel épisodique est considéré comme correct quand les participants se rappellent correctement du contexte et de l'emplacement exact de l'odeur pendant l'encodage. La proportion de reconnaissance correcte (Hit) est significativement corrélée à l'hédonicité des odeurs [Odeurs déplaisantes : $r = 0.11$, $p = 0.001$; Odeurs plaisantes : $r = 0.12$, $p = 0.03$, *tests de Pearson*]. Qu'elles soient plaisantes ou déplaisantes, plus les odeurs sont émotionnelles, mieux elles sont reconnues. La proportion de rappel épisodique correct est significativement corrélée à l'hédonicité des odeurs [WWW : Odeurs déplaisantes : $r = 0.14$, $p = 0.04$; Odeurs plaisantes : $r = 0.14$, $p = 0.48$], mais pas celle du rappel épisodique incorrect [What : $p_s > 0.30$]. Plus les odeurs sont déplaisantes, plus elles évoquent le rappel correct de l'épisode associé et donc, plus l'association entre les dimensions de l'épisode est forte. Pour étudier l'influence de la familiarité des odeurs, nous analysons les relations entre les performances de mémoire de reconnaissance et de rappel épisodique et la familiarité des odeurs perçues par les participants. La proportion de Hit est significativement corrélée à la familiarité des odeurs [$r = 0.10$, $p = 0.03$], de telle sorte que plus les odeurs sont familières, mieux elles sont reconnues par les participants. A l'inverse, le rappel épisodique correct et incorrect n'est pas corrélé à la familiarité des odeurs [WWW : $p = 0.09$; What : $p = 0.56$].

En conclusion, en synthétisant les résultats relatés dans les 5 études et cette méta-analyse, les émotions et la familiarité semblent améliorer les performances de mémoire. Les odeurs émotionnelles, particulièrement les odeurs déplaisantes, améliorent la reconnaissance et le rappel épisodique correct. Les odeurs familières sont mieux reconnues que les odeurs non familières et favorisent l'expérience de recollection associée au rappel épisodique. Ces études montrent que la saillance ou la pertinence personnelle des odeurs renforcent les associations faites par les participants, qui sont ensuite mieux rappelées. Ce résultat va à l'encontre des études montrant que la mémoire des premières associations olfactives est meilleure (Lawless & Engen, 1977) car associée à une activation plus importante de l'HC que les associations suivantes (Yeshurun et al., 2009). Cependant, ce résultat confirme l'idée que les émotions favorisent l'accès aux souvenirs et augmentent la quantité de détails rappelés (Burke et al., 1992; Cahill & McGaugh, 1995; Kensinger, 2009). Ces analyses montrent également que l'utilisation de connaissances sémantiques pour caractériser les odeurs, plus grandes pour les stimuli familiers ou connus, facilite la recollection (Royet et al., 1996; Yonelinas, 2002; Talmi & Moscovitch, 2004; Larsson et al., 2006; Mather, 2007; Kensinger, 2009) et n'altère donc pas leur nature épisodique.

1.2. Bilan des variations de respiration

La respiration des participants a été enregistrée et analysée dans trois des études présentées dans ce manuscrit (Etudes 3, 4 & 5). Les analyses n'ont pas toujours révélé des résultats cohérents d'une étude à l'autre. Pour déterminer la relation existant entre la respiration et le rappel épisodique, la respiration moyenne des participants est analysée lors de la reconnaissance d'odeurs (Hit, Miss, CR, FA) et du rappel épisodique correct (WWW) et incorrect (What). L'ensemble de ces trois études regroupent 74 participants (âge : 22.12 ± 2.22 , tous les participants de l'étude 5 sont intégrés). Dans cette analyse, la respiration moyenne est calculée à partir de la perception de l'odeur jusqu'à la reconnaissance de l'odeur ou jusqu'au rappel du contexte de l'épisode (*i.e.*, « Je me souviens du contexte » pour les études 3 et 5, et jusqu'à la réponse « R/K » pour l'étude 4). La durée, le volume, l'amplitude et la fréquence des inspirations sont calculés et analysés. Lors de la reconnaissance des odeurs, les effets de la Nature de l'odeur (Cibles/Distractrices) et de l'Exactitude des réponses (Correct/Incorrect) sont testés sur les paramètres de respiration. La durée des inspirations des participants est modulée en fonction de leurs réponses (Oui / Non) [Nature de l'odeur x Exactitude : Durée : $F_{(1,59)} = 5.24$, $p < 0.03$; Volume, Amplitude, Fréquence, $p_s > 0.09$, *ANOVAs à mesures répétées*]. Quand les participants reconnaissent les odeurs (Hit, FA), ils inspirent plus longtemps que quand ils les ont oubliées (Miss) ($p_s < 0.05$, CR : $p_s > 0.25$; *t-tests de Student*). Lors du rappel épisodique, la véracité du rappel épisodique influence également la respiration des participants [Durée : $p = 0.04$; Volume, Amplitude, Fréquence, $p_s > 0.11$; *t-tests de Student*]. Les participants inspirent plus longtemps quand ils se rappellent de l'ensemble de l'épisode correctement que lorsqu'ils se trompent. Ces résultats indiquent que le rappel de souvenirs épisodiques riches et complexes est associé à une respiration plus lente, ce qui est en accord avec la littérature sur le rappel de souvenirs autobiographiques (Masaoka et al., 2012a, 2012b).

2. L'adaptation de l'approche comportementale au fil des études

L'adaptation de la tâche comportementale aux besoins et contraintes intrinsèques de chaque étude permet d'étudier *a posteriori* l'influence d'autres facteurs sur la mémoire épisodique (Figure 30A). Trois facteurs principaux distinguent les 5 études présentées dans ce manuscrit : la **répétition** des odeurs lors de la phase de rappel (*i.e.*, présentation unique ou répétée 5 à 6 fois), la **virtualisation** du protocole, associée à une dématérialisation des odeurs (*i.e.*, utilisation de l'olfactomètre et symbolisation des emplacements des odeurs à l'écran), et le **contexte** du rappel, semblable ou non à celui de l'encodage (*i.e.*, au laboratoire ou dans le scanner IRM). Chaque étude diffère sur un ou plusieurs de ces aspects, les études 1 et 5 étant les plus éloignées. Sur l'ensemble de ces études, 116 participants ont été recrutés (âge : 21.94 ± 3.70 , l'ensemble des participants de l'étude 5 sont inclus). Pour étudier l'impact de ces facteurs sur les performances comportementales, nous étudions deux variables comportementales : le score de mémoire (d'_L) traduisant les performances de reconnaissance des odeurs, et le ratio épisodique (R_E) correspondant à la capacité des participants à rappeler correctement les épisodes (WWW) au sein des odeurs qu'ils ont correctement reconnues (Hit) (Figure 30B, C). Dans cette méta-analyse, pour pouvoir inclure les études 1 & 2 dans

lesquelles les emplacements sont regroupés par 3 sur la planche expérimentale, le choix de l'emplacement est considéré comme correct quand il fait partie de l'un des 3 emplacements du contexte, associés à une odeur pendant l'encodage. Ces deux scores sont choisis car ils ne dépendent pas du nombre de présentation des odeurs lors du rappel et permettent de distinguer les performances de reconnaissance des odeurs, des performances de rappel épisodique ultérieures.

La méta-analyse met en évidence que les performances de reconnaissance et de rappel épisodique sont distinctes d'une étude à l'autre [Reconnaissance : $F_{(4, 111)} = 6.73, p = 7.10^{-5}$; Rappel Episodique : $F_{(4, 111)} = 17.85, p = 2.10^{-11}$, ANOVAs à mesures répétées] (Figure 30B, C). Ces résultats démontrent que malgré les bonnes performances des participants dans l'ensemble des études, les différences méthodologiques, propres à chaque étude, impactent les performances mnésiques des participants (Figure 30A). Les effets de ces facteurs sont analysés grâce à des ANOVAs à mesures répétées et sont détaillés séparément ci-dessous.

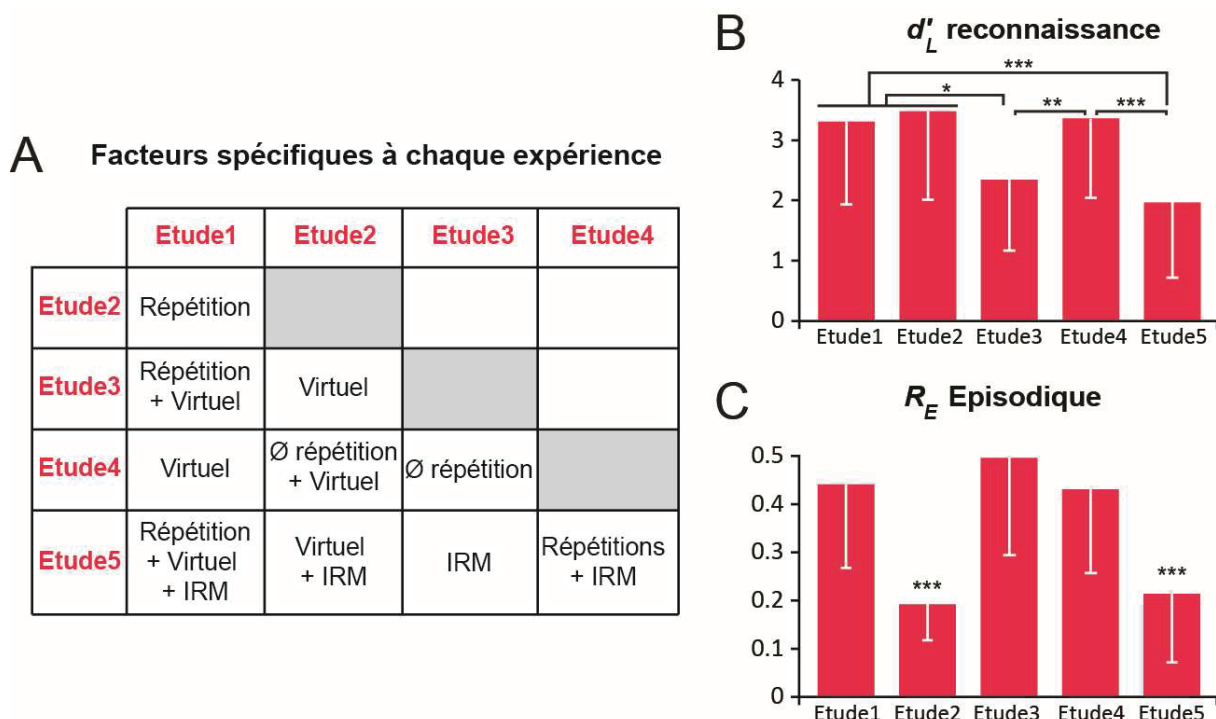


Figure 30. Bilan comportemental. A) Présentation des facteurs spécifiques à chaque expérience. Les facteurs indiqués dans chaque case correspondent aux facteurs présents dans l'étude indiquée en début de ligne et absent dans l'étude avec laquelle elle est comparée en colonne. B) Score moyen de reconnaissance des odeurs (d'_L) et C) Ratio épisodique moyen (R_E) dans les 5 expériences présentées dans ce manuscrit. Ø, absence ; les barres verticales représentent les déviations standards (SD) ; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; Quand une condition est différente de toutes les autres, les statistiques sont placées au-dessus de la condition.

2.1. Effet des répétitions des odeurs

La répétition des odeurs dans les expériences 2, 3 et 5 génère des performances de reconnaissance [$F_{(1, 114)} = 9.95, p = 0.002$] et de rappel épisodique [$F_{(1, 114)} = 12.14, p = 7.10^{-4}$] plus faibles que lorsque les odeurs ne sont présentées qu'une seule fois. Ces résultats sont en accord avec la littérature qui prédit que la présentation répétée des items augmente leur familiarité et de ce fait les fausses reconnaissances (Jehl et al., 1995; Castel & Craik, 2003).

La familiarité des odeurs, de plus en plus grande au cours du rappel, peut favoriser les fausses reconnaissances et de ce fait participer à la diminution du score de reconnaissance (d'_L).

D'autre part, la présentation répétée des odeurs anciennes induit la réactivation des souvenirs qui leur sont associés (Nader et al., 2000). Les souvenirs réactivés sont alors de nouveau dans un état labile dans lequel ils peuvent être modifiés et mis à jour, on parle de *reconsolidation* (Hupbach et al., 2007). La réactivation incorrecte d'un souvenir peut induire l'intégration de nouvelles informations erronées en mémoire qui deviennent alors associées au souvenir. Ces informations seront ensuite rappelées lors des réactivations futures, et peuvent de ce fait diminuer les performances de rappel épisodique. Cependant, du fait de la réactivation très rapprochée des souvenirs, on peut se demander si le temps séparant deux réactivations au cours du rappel est suffisant pour permettre au souvenir d'être de nouveau stabilisé. Le délai entre deux réactivations est ici de l'ordre de la dizaine de minutes, alors que des expériences chez l'animal montrent que le délai de stabilisation d'un souvenir après réactivation avoisine l'heure (Przybyslawski & Sara, 1997). Chez l'Homme, la reconsolidation a également été mise en évidence (Forcato et al., 2007; Hupbach et al., 2007), mais le temps nécessaire à la reconsolidation, encore peu étudié, serait supérieur à l'heure (Kroes et al., 2013). Pendant le rappel, bien que les souvenirs n'aient donc probablement pas eu le temps d'être totalement reconsolidés, la reconsolidation en cours des épisodes ainsi que l'encodage et l'intégration de nouvelles informations à ces souvenirs pourraient troubler le rappel. La labilité des souvenirs favoriserait le rappel d'informations erronées.

2.2. La virtualisation de l'approche

Dans les deux premières études, non virtualisées, les odeurs sont présentées dans des flacons positionnés sur la planche expérimentale, que les participants ouvrent librement. Dans les études virtualisées, les odeurs sont présentées via l'olfactomètre et leurs emplacements sont symbolisés par des cercles surimposés sur le contexte visuel projeté à l'écran. Les participants déclenchent l'envoi des odeurs en cliquant librement à l'aide d'un trackball sur ces cercles. Les odeurs arrivent ensuite au nez des participants via des canules nasales. Les études non virtualisées sont caractérisées par de meilleures performances de reconnaissance [$F_{(1, 114)} = 10.38, p = 0.002$] et des performances de rappel épisodique équivalentes [$F_{(1, 114)} = 2.22, p = 0.14$] par rapport aux expériences virtualisées. On ne peut pas parler ici d'expérience de réalité virtuelle, mais plutôt d'une dématérialisation des odeurs, qui sont d'abord associées à un flacon localisé à un endroit précis d'une planche, puis à un cercle projeté à l'écran. Cette dématérialisation se traduit par une diminution de l'investissement des participants au cours de l'exploration des épisodes. Dans les deux premières études, l'exploration des épisodes est active et motrice, alors qu'elle est plus passive et nécessite moins d'interactions avec l'environnement lorsqu'elle se fait avec le trackball. En réalité virtuelle, l'exploration active d'un environnement a été montrée comme un facteur améliorant les performances de mémoire (Plancher et al., 2013; Sauzéon et al., 2011). Cette diminution de l'implication des participants dans la phase d'encodage peut donc expliquer les performances de reconnaissance plus basses. De plus, dans les expériences non virtualisées, la perception des odeurs est associée à la perception tactile et visuelle du flacon dans la main. L'encodage est donc multi-sensoriel, ce qui est connu pour favoriser l'apprentissage (Shams & Seitz, 2008).

A l'inverse, la virtualisation n'affecte pas les performances de mémoire épisodique. Il est possible que la présentation des emplacements à l'écran rende plus saillantes les associations odeurs – emplacements – images. Cette perception simultanée des trois dimensions de l'épisode serait plus facilement intégrée et pourrait être plus saillante pour les participants car plus proche d'une situation réelle. Le caractère écologique des épisodes peut améliorer les performances mnésiques (Neisser, 1982; Winograd, 1988; Neisser & Winograd, 1995). Dans les expériences virtualisées, l'exploration plus passive des participants et l'absence de perception mutli-sensorielle de l'odeur diminueraient les performances de reconnaissance ; mais la présentation simultanée et plus écologique des épisodes permettrait le maintien des performances de mémoire épisodique.

2.3. Le contexte de rappel

La passation du test de rappel dans un environnement différent de celui de l'encodage diminue les performances de reconnaissance [$F_{(1, 114)} = 13.82, p = 3. 10^{-4}$] et de rappel épisodique [$F_{(1, 114)} = 19.42, p = 2.10^{-5}$]. Par définition, la mémoire épisodique est très dépendante du contexte (Tulving, 1972; Tulving & Thomson, 1973). Cependant la notion même de contexte est large et peut être discutée (Robertson et al., 2015). En effet, le contexte peut tout aussi bien regrouper l'ensemble des informations incidentes, encodées avec l'objet à mémoriser (*e.g.*, la voix de l'expérimentateur, le décor de la salle d'expérimentation), que se limiter aux informations contrôlées dans l'expérience menée (*i.e.*, un fond musical, une scène visuelle, un environnement olfactif). Dans notre expérience, le contexte de l'encodage est défini par les dimensions de l'épisode (*i.e.*, la photographie d'un paysage et les emplacements), mais aussi par les conditions dans lesquelles les participants se trouvaient (*e.g.*, leur état émotionnel, les caractéristiques de la salle d'expérimentation, le dispositif expérimental). La restauration du contexte d'encodage lors du rappel est bien connue pour améliorer les performances de rappel (Godden & Baddeley, 1975), particulièrement quand l'étude met l'accent, comme c'est le cas dans notre protocole, sur les objets et le contexte lors de l'encodage (Hockley, 2008). Dans notre étude IRM, le rappel se déroule dans un tout autre endroit de Lyon et dans des conditions différentes. Les participants sont placés en position allongée, ils voient les consignes via un miroir placé au-dessus de leur tête et, une fois en marche, le scanner fait un bruit très fort pouvant perturber les participants. Enfin, il est également possible que le stress et l'anxiété associés à la passation de l'expérience dans le scanner (Tessner et al., 2006), un endroit confiné et bruyant, aient aussi participé à la diminution des performances de rappel épisodiques (Wolf, 2009).

2.4. Conclusions

Quand on compare l'ensemble des études, on observe deux différences principales. La baisse des performances de reconnaissance entre les études 3 et 5 et la baisse des performances de rappel épisodique entre les études 2 et 5. En reconnaissance, comme lors du rappel épisodique, l'étude 5 est très impactée. Le rappel des épisodes dans un environnement différent de celui de l'encodage, et qui plus est stressant, semble donc fortement délétère pour les performances de mémoire. D'autre part, l'analyse des autres études révèle que la répétition et la virtualisation des odeurs sont interdépendantes. La virtualisation n'a pas d'effet sur les performances de mémoire (reconnaissance et épisodique) quand les odeurs ne sont pas

répétées. Par contre, quand les odeurs sont répétées, la virtualisation des odeurs diminue les performances de reconnaissance des odeurs ($\text{Exp2} < \text{Exp3}$), mais augmente les performances de rappel épisodique. En conclusion, le contexte dans lequel se déroule la session de rappel semble avoir les plus fortes répercussions sur les performances mnésiques. Les répétitions des odeurs diminueraient également les performances de rappel épisodique, bien que la virtualisation compense en partie cet effet.

3. Le réseau neuronal principal de la mémoire épisodique

L'étude des signaux IRMf enregistrés lors du rappel épisodique, nous permet d'identifier les structures cérébrales recrutées au cours du processus de rappel épisodique, lors de la perception de l'odeur et de la ré-expérience du souvenir. De plus, l'approche de connectivité fonctionnelle nous permet de révéler les interactions entre ces régions, à ces deux instants clefs du rappel épisodique. Dans ce paragraphe, nous considérerons l'impact de l'exactitude du souvenir sur les interactions fonctionnelles mises en évidence au sein du réseau neuronal principal de la mémoire épisodique, au cours du processus de rappel (Etude 5). La perception de l'odeur correspond au début du rappel du souvenir épisodique où les participants cherchent à reconstruire le souvenir. Pendant la phase de ré-expérience, plus tardive, les participants revivent et élaborent le souvenir qu'ils ont récupéré.

Le réseau central de la mémoire épisodique évoquée par des odeurs comprend l'ensemble des interactions communes au rappel épisodique correct et incorrect, lors du rappel évoqué par la perception de l'odeur et de la ré-expérience du souvenir épisodique. Au sein de ce réseau, certaines interactions sont spécifiques du rappel épisodique correct. Elles semblent donc particulièrement importantes lors du rappel et/ou lors de la ré-expérience pour reconstruire, puis revivre et élaborer le souvenir épisodique correct. Nous avons résumé les processus intervenant dans le rappel épisodique correct comme étant les suivants : des processus olfactifs, des processus émotionnels et du sentiment de soi ou *self*, des processus de sélection d'informations sémantiques, des processus conceptuels multimodaux, des processus de recherche et de contrôle du souvenir, et des processus de recollection et d'imagerie mentale (Figure 31). L'implication de l'ensemble de ces processus souligne la complexité de la mémoire épisodique.

Dès la perception de l'odeur, on remarque l'importance des ***processus de sélection sémantique***. Ces processus sont également très impliqués lors de la ré-expérience du souvenir. Peu familières et difficilement identifiables, il est possible que les odeurs aient cependant été catégorisées ou brièvement décrites par les participants lors de l'encodage. La perception ultérieure de ces odeurs induit alors l'activation de régions multimodales conceptuelles (Tyler et al., 2004). D'autre part, les épisodes sont très proches et partagent des dimensions communes. Leur rappel précis et détaillé constitue donc une tâche difficile, qui nécessite des processus de sélection d'informations sémantiques concurrentes (Thompson-Schill et al., 1997; Wagner et al., 2001). Les connaissances conceptuelles et sémantiques rappelées peuvent ensuite être utilisées pour accéder à des informations épisodiques spécifiques (Conway & Pleydell-Pearce, 2000; Haque & Conway, 2001; Conway & Loveday, 2015). Cette explication est confortée par notre étude comportementale, révélant l'impact de

la familiarité des odeurs sur la recollection menant au rappel épisodique (Etude 3). Une fois les souvenirs reconstruits, les participants les revivent (phase de ré-expérience). L'élaboration des souvenirs épisodiques comprend des processus de verbalisation, d'associations sémantiques et d'imagination nécessitant également le réseau de la mémoire sémantique et conceptuelle (Addis et al., 2009, 2012). L'ensemble de ces processus explique la place centrale de la mémoire sémantique dans la récupération et l'élaboration de souvenirs épisodiques.

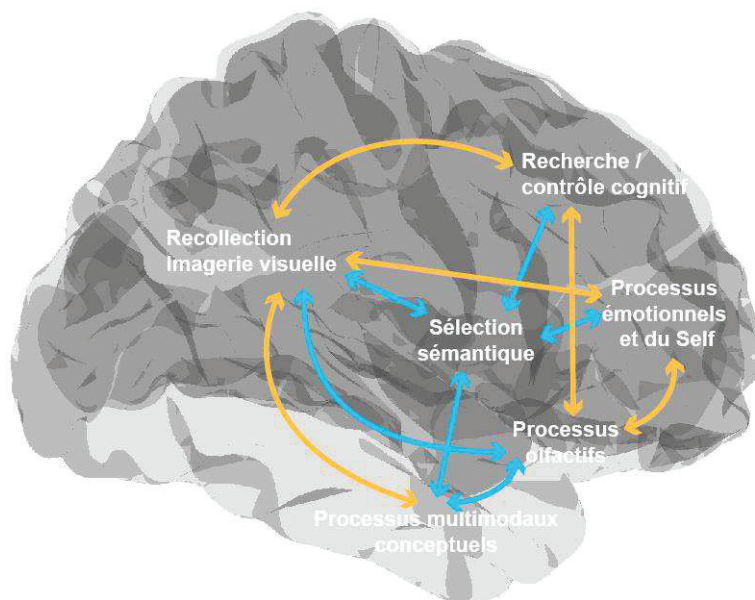


Figure 31. Représentation schématique des mécanismes cérébraux communs au rappel et à la ré-expérience correcte (bleu) et spécifiques de la ré-expérience épisodique correcte (orange).

Au cours du rappel épisodique, *les régions olfactives, les régions permettant l'imagerie mentale visuelle et celles sous-tendant la recollection d'odeurs* semblent particulièrement importantes. Ces régions sont fortement connectées avec l'ensemble du réseau et jouent des rôles clefs dans la reconstruction et la ré-expérience du souvenir. La perception des odeurs active les régions sensorielles olfactives. Cette activation peut ensuite déclencher la récupération d'une partie des informations préalablement associées à l'odeur. En effet, dans notre étude, les régions olfactives interagissent étroitement avec les régions conceptuelles, et les régions de la recollection et de l'imagerie mentale visuelle. On peut donc penser que l'odeur ré-évoque des informations conceptuelles liées à l'odeur, ainsi que la recollection du contexte de l'épisode. Lors de la ré-expérience du souvenir, les processus d'imagerie mentale visuelle et olfactive sont également recrutés, ce qui est couramment décrit dans la littérature (Daselaar et al., 2008; Arshamian et al., 2013). Leur implication peut témoigner de la grande vivacité des souvenirs épisodiques revécus mentalement. Cette idée est confortée par l'interaction spécifique des régions olfactives avec les régions émotionnelles et du self.

Les *processus émotionnels et ceux du self* semblent davantage recrutés lors de l'élaboration des souvenirs épisodiques que lors de la perception des odeurs. D'un point de vue méthodologique, ce résultat peut s'expliquer par le fait que les odeurs de notre étude sont en moyenne neutres. Les odeurs n'ont pas été sélectionnées pour générer des réponses émotionnelles fortes lorsqu'elles sont perçues. Par contre, on peut imaginer que les souvenirs,

évoqués avec succès par les odeurs, soient différemment chargés émotionnellement et impliquent davantage les processus du self. En effet, les odeurs sont connues pour évoquer des souvenirs épisodiques plus chargés en sensations et en émotions que ceux des autres modalités sensorielles (Herz & Cupchik, 1992; Goddard et al., 2005; Willander & Larsson, 2007). De plus, la récupération des souvenirs épisodiques implique des représentations personnelles et de conscience de soi (Cabeza & St Jacques, 2007; Daselaar et al., 2008; St Jacques et al., 2011). Les souvenirs épisodiques corrects seraient revécus de manière plus vivace et impliqueraient des processus d'identification et de projection, recrutant les régions du self.

Les processus de recherche sont impliqués lors des premières phases du rappel de souvenirs épisodiques complexes (Moscovitch & Winocur, 2002; Cabeza & St Jacques, 2007). Ils permettraient de caractériser l'indice de rappel (ici l'odeur) de plus en plus précisément, afin de cibler le souvenir jusqu'à se rappeler d'un épisode de vie spécifique. Plus tardivement au cours du rappel épisodique, l'implication des processus de recherche pourrait refléter des processus de contrôle du souvenir rappelé et de mémoire de travail, nécessaires à l'élaboration des souvenirs (Daselaar et al., 2008; Addis et al., 2012). Ces régions interagissent avec les régions olfactives, visuelles et sémantiques. Dans notre étude, ces interactions pourraient participer au maintien en mémoire des informations olfactives et visuelles ré-évoquées mentalement.

En conclusion, la mémoire épisodique est sous-tendue par un réseau neuronal principal vaste comprenant des régions de la mémoire autobiographique et sémantique. La reconstruction et la ré-expérience des souvenirs épisodiques impliquent de nombreux processus qui interagissent étroitement au cours du temps. Un réseau spécifique de la mémoire épisodique correcte est mis en place dès la perception de l'odeur. Des interactions viennent ensuite s'ajouter à ce réseau au cours du processus de rappel épisodique. Une grande communication au sein du réseau de la mémoire épisodique est requise pour reconstruire et revivre le souvenir correctement. Cependant, n'est présenté dans ce paragraphe et dans l'étude 5 que le réseau central de la mémoire épisodique duquel le LTM est absent. Qu'en est-il du réseau complet du rappel épisodique correct ? Comment le LTM est-il impliqué ? Pour répondre à ces questions, l'ensemble des régions et des interactions impliquées dans la mémoire épisodique correcte, de la perception de l'odeur à la ré-expérience du souvenir, sont décrites ci-dessous.

4. Le réseau neuronal complet du rappel épisodique correct

4.1. Le rappel épisodique correct, lors de la perception de l'odeur

Dès les premiers instants suivant la perception des odeurs, le réseau neuronal recruté diffère radicalement suivant la véracité et la richesse du souvenir rappelé. Seul l'HC postérieur est impliqué dans la reconnaissance des odeurs, quelle que soit la véracité du souvenir épisodique. A l'inverse, un large réseau neuronal est spécifiquement activé lors du rappel correct et complet de l'épisode associé à l'odeur. Ce résultat traduit la complexité des processus mentaux menant au rappel épisodique correct. L'activation d'une grande partie du LTM, des régions olfactives, ainsi que des régions appartenant au réseau des mémoires

autobiographique et sémantique, signe l'exactitude du rappel épisodique ultérieur. De plus, de nombreuses interactions cérébrales spécifiques sont nécessaires au cours du rappel épisodique correct (Figure 32A). La représentation sous forme de graphe du réseau du rappel épisodique correct met en évidence l'importance de certaines régions. Le gyrus frontal inférieur gauche (IFGtr.L), le cortex cingulaire antérieur droit (pACC.R), la substance noire (Snigra.R) et diverses régions du gyrus frontal supérieur (SFG) jouent un rôle clef dans la communication au sein du réseau. Pour étudier le rôle précis du LTM et des régions olfactives, ainsi que l'existence d'interactions entre ces régions, nous nous focalisons sur les interactions les concernant au sein du réseau du rappel épisodique correct (Figure 32C). Seul le gyrus frontal inférieur ne communique pas avec les régions olfactives et mnésiques du LTM, pourtant primordiales dans ce processus mnésique. Les régions olfactives et mnésiques interagissent avec des régions néocorticales différentes et semblent donc posséder un rôle spécifique. De plus, aucune communication directe entre ces régions n'est nécessaire lors du rappel épisodique correct, la majorité des interactions se faisant au sein du néocortex, hors du LTM.

Ces résultats révèlent l'implication, bien que modérée, du LTM dans le rappel à long-terme des souvenirs épisodiques, ainsi que le rôle essentiel des interactions néocorticales. Ces résultats pourraient concorder avec la théorie de la trace multiple qui défend le rôle de l'HC pour ré-évoquer des souvenirs vivaces lointains, tout en pointant l'importance des régions néocorticales (Nadel & Moscovitch, 1997, 1998; Nadel et al., 2000). Certaines régions néocorticales dont le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur et les cortex pariétal et retrosplénial, sont connues pour prendre le relais de l'HC lors du rappel de souvenirs lointains (Maviel et al., 2004; Bonnici et al., 2012b). Ces dernières sont justement mises en évidence dans notre étude comme jouant un rôle central lors du rappel de souvenirs épisodiques corrects. La prépondérance des régions préfrontales peut également s'expliquer par leur implication au cours de la consolidation dans l'inhibition croissante de l'HC (Frankland & Bontempi, 2005). Cependant, selon la théorie standard de la consolidation, on peut aussi imaginer que ces souvenirs ne soient pas encore complètement consolidés après quelques jours, et de ce fait dépendent encore de l'HC (Marr, 1971; Squire et al., 1984).

Nos résultats soutiennent le rôle du CP dans le rappel d'associations cross-modales (Gottfried et al., 2004) et suggèrent également l'importance de ses interactions avec les régions temporales associatives (MTG/ITG), postérieures visuelles (Ang/pSTG) et frontales. Une partie du souvenir épisodique, encodée et stockée dans les cortex sensoriels olfactifs, est réactivée lors de la perception de l'odeur connue et déclenche la réactivation des informations qui lui sont associées.

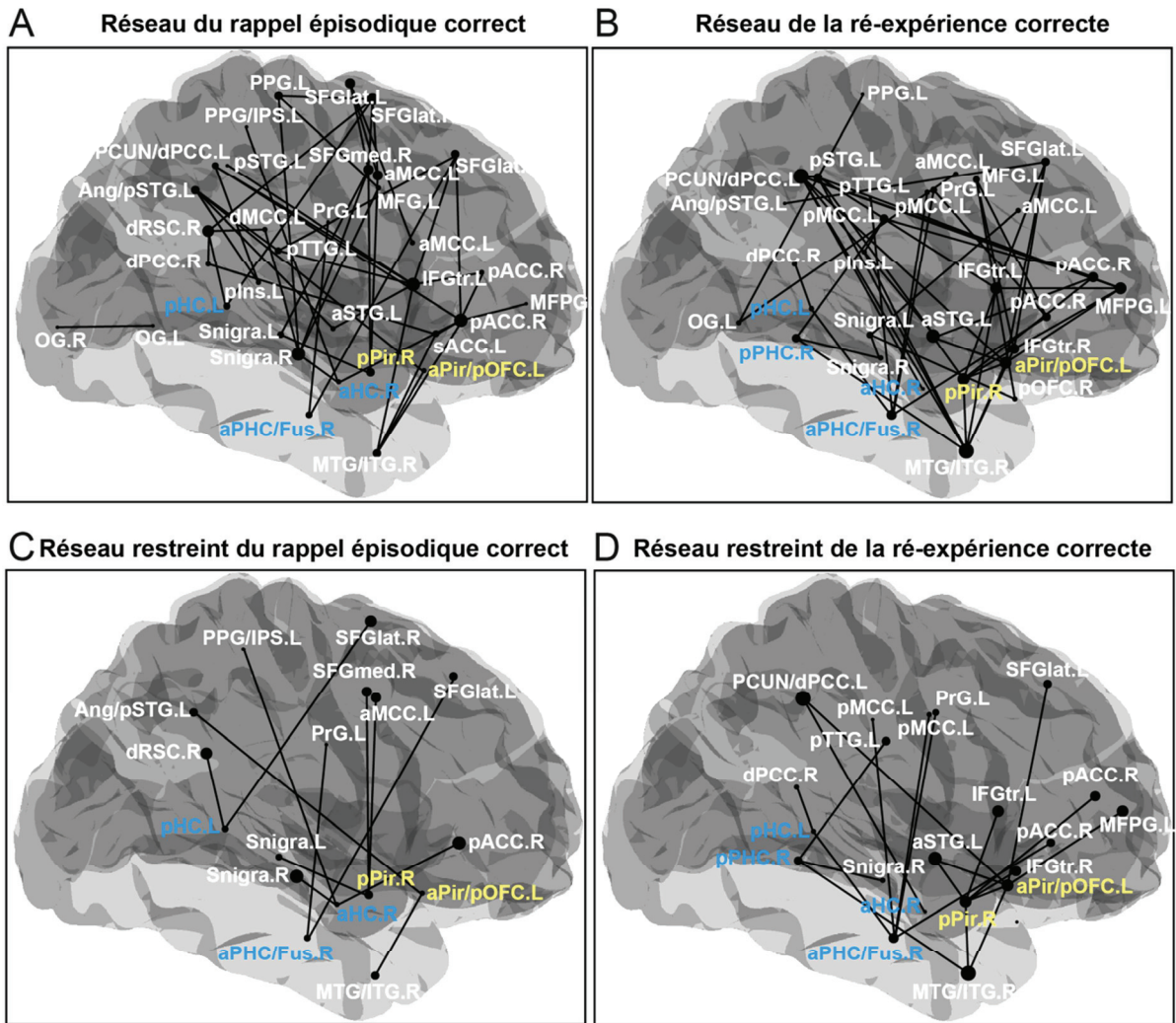


Figure 32. Mécanismes cérébraux sous-tendant la mémoire épisodique correcte. Représentation de l'ensemble des interactions cérébrales ayant lieu A) du rappel épisodique indicé par la perception de l'odeur à B) la ré-expérience du souvenir. Représentation restreinte aux interactions concernant le LTM et les régions olfactives C) du rappel épisodique indicé par la perception de l'odeur à D) la ré-expérience du souvenir. Les liens correspondent à des interactions spécifiques du rappel épisodique correct, retrouvées chez plus de 50% des participants. La taille des points est proportionnelle au nombre de liens que cette région possède et reflète l'importance des régions au sein du réseau. Les régions du LTM sont représentées en bleu et les régions sensorielles olfactives sont représentées en jaune.

4.2. La ré-expérience des souvenirs épisodiques corrects

L'élaboration du souvenir épisodique consiste à réactiver la représentation mentale de l'épisode, à le restaurer et à le revivre. Cette reviviscence est également l'occasion de modifier le souvenir épisodique. En effet, la réactivation rend le souvenir épisodique de nouveau labile, dans un état non stabilisé, dans lequel il peut être modifié (Nader et al., 2000; Nader & Hardt, 2009). Il est très probable que, lors de la réactivation, de nouvelles informations portant sur le contexte au sens large (e.g., état émotionnel, cadre environnemental du scanner) soient intégrées au souvenir épisodique (St. Jacques et al., 2013; St Jacques & Schacter, 2013). La réactivation recrute alors le LTM permettant d'encoder et d'intégrer ces nouvelles informations et de les lier pour ne former qu'une représentation

mnésique unique (Squire & Zola-Morgan, 1991; Squire, 1992b). Ce processus mental implique également les régions du « réseau par défaut » (Default Mode Network, en anglais), crucial pour le rappel de souvenirs autobiographiques et la création de scènes mentales (Andrews-Hanna et al., 2014; Philippi et al., 2014).

Des processus d'imagerie mentale olfactive sous-tendus par le CP accompagnent la ré-expérience correcte des souvenirs épisodiques (Plailly et al., 2012; Arshamian et al., 2013). Cette ré-expérience mentale de l'épisode se caractérise également par l'activation de régions du cortex cingulaire médian et postérieur, ainsi que du cortex rétrospécial. Ces structures sont impliquées dans la recollection d'information contextuelles, l'élaboration de scène visuelle et l'imagination (Johnson et al., 2009; Vann et al., 2009). Globalement, la ré-expérience du souvenir met en jeu des processus d'imageries mentales olfactive et visuelle développés qui témoignent de la vivacité et du détail des souvenirs réels ré-évoqués mentalement par les participants.

Cette élaboration mentale correcte est permise par de nombreuses interactions spécifiques, au sein desquelles le précuneus couplé au cortex cingulaire postérieur (PCUN/dPCC.L), les régions temporales médiane-inférieure (MTG/ITG.R) et supérieure (aSTG), ainsi que les régions frontales inférieure (IGFtr.L) et frontopolaire médiane (MFG.L), occupent des rôles centraux (Figure 32B). Ces régions sont connues pour être impliquées dans les processus de recollection, d'intégration sensorielle multimodale et de mémoire sémantique (Woodruff et al., 2005; Binder & Desai, 2011). Toutes ces structures interagissent directement avec une ou plusieurs régions olfactives et mnésiques du LTM (Figure 32D). À l'inverse du rappel épisodique, lors de la ré-expérience, les régions mnésiques communiquent entre elles et il en va de même pour les régions sensorielles. Bien que n'interagissant pas directement ensemble, les régions mnésiques et sensorielles se projettent parfois sur les mêmes régions néocorticales (*e.g.*, MTG/ITG.R, PCUN/dPCC.L). En revanche, on observe toujours une vaste communication néocorticale, indépendante du LTM, qui pourrait témoigner de la progression du processus de consolidation du souvenir (Frankland & Bontempi, 2005). La réactivation induit le remodelage et le renforcement progressif des réseaux neuronaux néocorticaux sous-tendant la représentation cérébrale des souvenirs épisodiques (Frankland & Bontempi, 2005).

4.3. Conclusions

La plupart des régions corticales, recrutées lors du rappel épisodique et de la ré-expérience des souvenirs corrects, sont présentes dans le réseau central de la mémoire épisodique. Leurs implications à elles seules ne reflètent cependant pas l'exactitude des souvenirs rappelés ; ce sont les interactions entre ces structures qui signent l'exactitude du souvenir. On peut imaginer que c'est la communication entre ces différentes régions, et donc le transfert d'informations au sein de ce réseau, qui est essentiel au rappel épisodique correct. Ces processus cognitifs (*e.g.*, recherche, imagerie mentale visuelle) seraient tous interdépendants et complémentaires au rappel épisodique correct. Cette idée est confortée par la littérature qui montre qu'une activité synchronisée des régions au sein d'un réseau (*i.e.*, mise en évidence dans cette étude par leurs interactions) améliore la communication neuronale et ainsi facilite la coordination des régions (Fell & Axmacher, 2011). D'autre part,

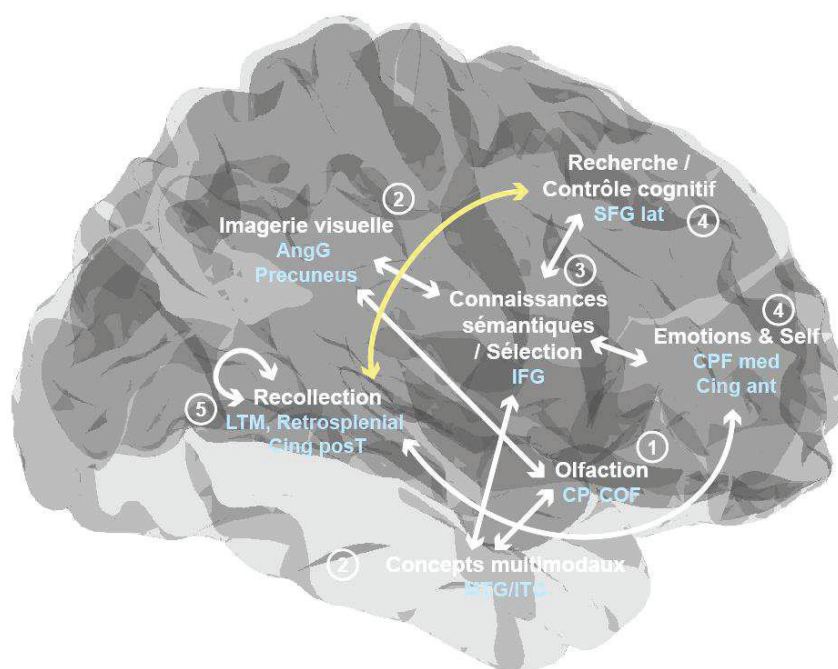
plus les régions cérébrales interagissent, plus les performances de mémoire sont élevées (Watrous et al., 2013; Meunier et al., 2014; King et al., 2015).

Plus que la quantité globale d'interactions au sein du cerveau, notre étude souligne également l'importance d'interactions spécifiques, dont certaines attestent de l'exactitude de la mémoire épisodique. Au cours du rappel épisodique, les régions olfactives et mnésiques n'interagissent pas ensemble. Les régions du LTM ne sont donc pas réactivées directement par les régions olfactives. Lors de la perception des odeurs, elles interagissent principalement avec les régions pariétales postérieures (*e.g.*, rétrosplénial cortex, sulcus intra-pariétal, gyrus précentral), responsables de l'expérience de recollection, de la mémoire de reconnaissance des odeurs, et de l'intégration olfacto-visuelle (Savic et al., 2000; Gottfried & Dolan, 2003; Royet et al., 2011; Meunier et al., 2014). Ces interactions semblent essentielles à la récupération des souvenirs épisodiques olfacto-visuo-spatiaux. Au sein du LTM, nos résultats semblent en accord avec l'idée que le CPH code l'environnement visuel et spatial, tandis que l'HC soutient la combinaison des différentes dimensions du souvenir épisodique (Eichenbaum et al., 2007; Ranganath, 2010). Lors de la ré-expérience du souvenir, l'HC et le CPH interagissent ensemble, ainsi qu'avec le cortex cingulaire antérieur, médian et postérieur. Ces interactions pourraient révéler l'encodage de nouvelles informations, propres au contexte de rappel, qui seraient ainsi liées à la trace préexistante du souvenir épisodique, grâce à l'HC. L'environnement visuo-spatial et l'état émotionnel et personnel des participants seraient associés au souvenir grâce au recrutement du CPH et du cortex cingulaire antérieur et postérieur (Summerfield et al., 2009; Ranganath, 2010; Torta & Cauda, 2011; Aminoff et al., 2013; Poppenk et al., 2013). De nouvelles informations sémantiques et conceptuelles associées à l'odeur pourraient également être intégrées au souvenir via les interactions entre le gyrus temporal inférieur et médian (MTG/ITG), les régions olfactives et le CPH postérieur (Binder & Desai, 2011).

5. Modèle des mécanismes cérébraux du rappel épisodique correct indicé par des odeurs

Le réseau du rappel épisodique correct est différent du réseau du rappel épisodique incorrect. C'est pourquoi il est intéressant de coupler l'étude du réseau central de la mémoire épisodique (Etude 5) à celle du réseau complet et spécifique de la mémoire épisodique correcte. Ainsi, nous pouvons avoir accès à l'ensemble des interactions spécifiques, essentielles à l'exactitude du souvenir. Dans ce paragraphe, nous combinerons l'ensemble de ces interactions spécifiques pour proposer un modèle du rappel épisodique correct (Figure 33). Un intérêt particulier sera apporté au LTM et aux régions sensorielles olfactives. En effet, le LTM et les régions olfactives sont connus pour stocker une partie de la trace mnésique du souvenir. De plus, il est fort probable que les régions olfactives, suite à la perception de l'odeur, constituent la porte d'entrée de ce réseau mnésique. Le modèle proposé dans ce paragraphe n'est qu'hypothétique et mérite d'être testé (*cf.*, CONCLUSION & PERSPECTIVES, p.203).

A Réseau précoce du rappel épisodique correct



B Réseau de la ré-expérience du souvenir

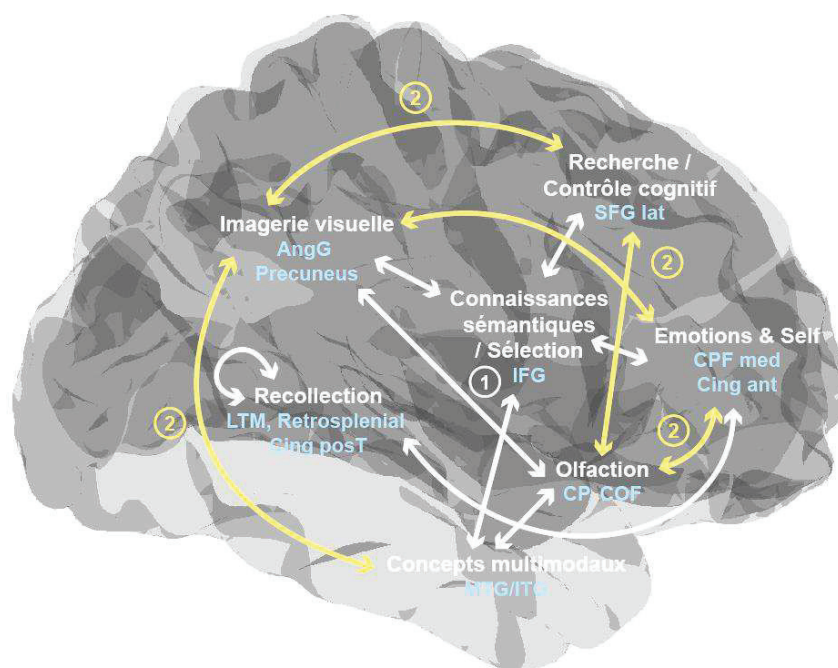


Figure 33. Modèle hypothétique des mécanismes cérébraux du rappel épisodique correct indicé par les odeurs. A) Réseau précoce du rappel épisodique correct, lors de la perception de l'odeur. B) Réseau plus tardif du rappel épisodique correct, lors de la ré-expérience du souvenir. Les différents processus cognitifs impliqués sont représentés en blanc et les structures dont ils dépendent en bleu clair. Les interactions représentées en blanc correspondent aux interactions présentes tout au long du rappel épisodique. Les interactions représentées en jaune correspondent aux interactions spécifiques de l'étape du rappel épisodique en question. Les numéros représentent l'ordre temporel d'activation des régions au cours de chaque étape du rappel épisodique.

5.1. Le réseau précoce du rappel de souvenirs

Dans notre approche comportementale, les odeurs sont utilisées comme porte d'accès aux souvenirs. On peut ainsi faire l'hypothèse que les régions olfactives constituent l'origine de la mise en place du réseau du rappel épisodique. Si on suit cette logique, ce réseau peut être interprété comme suit (Figure 33A). Le CP et le COF sont activés suite à la perception de l'odeur. Leur activation entraîne le recrutement du gyrus temporal médian et inférieur (MTG/ITG), ainsi que celui du gyrus angulaire (AngG) et du précuneus. Ces deux ensembles de régions interagissent à leur tour, avec le gyrus frontal inférieur (IFG). Ce dernier entraîne l'activation du gyrus frontal supérieur latéral (SFG lat), ainsi que celle du cortex préfrontal médian (CPF med) et du cortex cingulaire antérieur (Cing ant). Ces deux ensembles de régions interagissent ensuite avec le LTM, le cortex retrosplénial et le cortex cingulaire postérieur (Cing post) qui forment un sous-ensemble étroitement interconnecté. Ce réseau, activé très précocement par la perception de l'odeur, permet la reconstruction correcte de l'ensemble du souvenir épisodique.

En d'autres termes, la perception de l'odeur connue engendrerait la récupération d'informations associées à l'odeur et celle d'images visuelles. Le tri et la sélection de ces informations sémantiques seraient ensuite nécessaires pour récupérer les informations pertinentes et spécifiquement associées à l'odeur. Cette sélection requièrerait des processus de recherche, et se baserait également sur des informations émotionnelles et relatives au self. Ensuite, la récupération d'informations épisodiques et l'évocation d'informations émotionnelles impliquant directement les participants génèreraient le sentiment de recollection.

5.2. Le réseau tardif de la ré-expérience des souvenirs épisodiques

La ré-expérience de l'épisode représente la fin du processus de rappel. Les participants ont fini de reconstruire les souvenirs épisodiques qu'ils peuvent maintenant revivre et élaborer (Figure 33B). Le réseau de la ré-expérience est constitué du réseau précoce du rappel épisodique (à l'exception du lien reliant les régions de la recherche et du contrôle cognitif avec celles de la recollection). À ce réseau, viennent s'ajouter de nouvelles interactions, qui renforcent la communication au sein du réseau de la mémoire épisodique. On peut faire l'hypothèse que le réseau précoce du rappel épisodique, recruté lors de la perception de l'odeur, se maintient tout au long du processus de rappel. Ces nouvelles interactions se mettraient en place après l'instauration de ce réseau et permettraient la ré-expérience correcte du souvenir épisodique. L'ensemble de ces nouvelles interactions concernent soit les régions de l'imagerie visuelle, soit les régions olfactives. Lors de la ré-expérience, les régions olfactives (CP, COF) et visuelles (AngG, Précuneus) interagissent avec le cortex préfrontal médian et le cortex cingulaire antérieur. En plus de ces nouvelles interactions, les régions visuelles communiquent également avec le gyrus temporal médian et inférieur. Ce réseau, ainsi connecté, sous-tend la ré-expérience des souvenirs épisodiques.

La ré-expérience du souvenir semble donc fondée sur des processus d'imagerie mentale visuelle et olfactive renforcés. Les images olfactives et visuelles évoquées seraient donc plus émotionnelles et impliqueraient davantage les processus relatifs au self quand les souvenirs

sont corrects que lorsqu'ils sont incorrects. D'autre part, les processus de contrôle cognitif interagissent davantage avec les régions olfactives et visuelles. Ces interactions pourraient refléter des processus de mémoire de travail, qui permettraient de maintenir, de manière plus vivace, les images olfactives et visuelles. Enfin, on peut supposer que les interactions entre les régions responsables des processus conceptuels multi-sensoriels, et les régions sensorielles visuelles et olfactives, sous-tendent des processus d'élaboration sémantique relatifs aux épisodes revécus.

5.3. Conclusions

En conclusion, le rappel épisodique correct est permis grâce à la mise en place d'un réseau neuronal précoce. Un grand nombre de processus cognitifs interagissent étroitement au sein de ce réseau et témoignent de la complexité de la mémoire épisodique. Au cours du rappel, ce réseau évolue et se complexifie, tout en accordant une place centrale aux processus sémantiques. Lors de la ré-expérience du souvenir, les processus cognitifs mis en jeu sont les mêmes que lors du rappel précoce indicé par l'odeur, mais ils interagissent plus étroitement encore. Les régions visuelles et olfactives communiquent davantage au sein du réseau. Les imageries mentales visuelle et olfactive seraient alors renforcées. A l'inverse des régions olfactives qui jouent un rôle clef au sein du réseau de la mémoire épisodique, le LTM et les processus de recollection en général, sont peu recrutés. La recollection semble plus associée aux premières étapes du rappel du souvenir, évoquées par l'odeur, qu'à la ré-expérience du souvenir. Il est également intéressant de noter que les régions olfactives et le LTM ne sont jamais directement connectés au cours du processus de rappel épisodique. Ces résultats vont à l'encontre des données anatomiques du système olfactif, qui révèlent une connexion directe entre le CP et le LTM. L'accès privilégié des odeurs aux souvenirs, grâce aux interactions fonctionnelles étroites entre le CP et le LTM, ne sont pas confirmées par nos données.

CONCLUSION & PERSPECTIVES

La mémoire épisodique fait référence à la reviviscence consciente d'expériences personnelles, ancrées dans un contexte spécifique. Ce travail de thèse a permis de développer une approche comportementale, la plus écologique et contrôlée possible, pour étudier la mémoire épisodique indicée par des odeurs chez l'Homme (**Etude 1 & 2**). Cette approche permet l'encodage libre et le rappel contrôlé d'épisodes complexes constitués d'odeurs non familières (*Quoi*) localisées à des emplacements distincts (*Où*) d'un environnement visuel (*Quel contexte*). Grâce à cette approche, les processus cognitifs qui sous-tendent le rappel de souvenirs épisodiques ont pu être caractérisés (**Etude 3**). Ainsi, lorsque les dimensions d'un épisode sont étroitement liées, la perception de l'odeur à elle seule permet la récupération directe et rapide de l'ensemble du souvenir. Dans ce cas, un seul et même processus cognitif est mis en jeu. L'odeur déclenche la recollection du souvenir épisodique (**Etudes 3 & 4**). A l'inverse, lorsque les différentes dimensions de l'épisode ne sont pas fortement associées, le rappel du souvenir est incomplet : la reconnaissance de l'odeur a lieu mais elle ne déclenche pas le rappel de l'environnement spatial et contextuel. Dans ce cas, le souvenir est la plupart du temps incorrectement rappelé ou incomplet.

L'étude plus fine des processus cognitifs a révélé que la mémoire épisodique est influencée par les caractéristiques des odeurs (**Etudes 3 & 4**). En effet, les odeurs émotionnelles et les odeurs familières améliorent les performances de mémoire. Les odeurs émotionnelles favorisent le rappel correct des souvenirs, tandis que les odeurs familières génèrent plus fréquemment des processus de recollection, associés au rappel épisodique. La saillance ou la pertinence personnelle des odeurs renforce les associations faites par les participants et favorise le rappel épisodique.

Dans l'étude des bases neuronales du rappel épisodique (**Etude 5**), nous avons mis en évidence un large réseau neuronal recruté dès la perception de l'odeur qui permet de distinguer les souvenirs corrects et incorrects. Ce réseau évolue au cours du rappel épisodique. Plus étendu lors de la ré-expérience du souvenir, il est toujours différemment interconnecté selon l'exactitude de l'épisode évoqué mentalement. L'étude plus approfondie de ce réseau met en lumière la diversité des processus cognitifs mis en jeu lors du rappel épisodique. La mémoire épisodique est une mémoire complexe qui nécessite l'implication dynamique de différents processus. Au sein de ce réseau, les processus sensoriels et sémantiques sont au cœur du processus de rappel. Ce résultat fonctionnel est conforté par le fait que les connaissances sémantiques favorisent l'accès au souvenir épisodique (**Etude 4**). Cette étude met en évidence la nécessité de considérer la mémoire épisodique comme la combinaison de plusieurs processus cognitifs interdépendants.

Plusieurs perspectives peuvent être proposées pour mieux comprendre les mécanismes responsables du rappel épisodique correct et les processus cognitifs mis en jeu, ainsi que les spécificités de la mémoire olfactive.

L'étude de la dynamique de la mémoire épisodique. L'étude des bases neuronales du rappel épisodique permet de caractériser les régions cérébrales ainsi que leurs interactions, à deux moments clés du rappel épisodique. Elle nous donne ainsi une idée de l'évolution des

interactions cérébrales sous-tendant ce processus cognitif à son début et à sa fin. Cependant, la résolution temporelle de l'IRM ne donne pas accès à la dynamique temporelle précise des processus mnésiques. La mémoire est connue pour regrouper de nombreux processus cognitifs, impliquant de nombreuses régions cérébrales, qui s'enchaînent à l'échelle de quelques dizaines de millisecondes (Fell & Axmacher, 2011). Or l'enregistrement du décours spatial et temporel précis de l'activité cérébrale est possible chez l'Homme grâce à l'EEG intracérébrale (iEEG). Cette technique est utilisée chez les patients épileptiques pharmaco-résistants dans le but de localiser puis réséquer les foyers épileptiques responsables des crises, dont la localisation est propre à chaque patient. Des électrodes intracérébrales sont implantées dans le cerveau de ces patients et permettent l'enregistrement de l'activité cérébrale locale. Cette technique donne accès à la dynamique précise des réseaux oscillatoires sous-tendant l'activité cérébrale. Nous sommes actuellement en train de réaliser cette étude. Le protocole a été quelque peu modifié pour être mieux adapté aux patients. L'encodage ne se fait que sur 2 jours et le rappel a lieu le troisième jour. Pour l'instant, 6 patients ont participé à notre étude et les données sont en cours de traitement. Cette étude nous permettra de répondre à certaines questions cruciales portant sur la dynamique des processus de mémoire épisodique. Quels rythmes oscillatoires sous-tendent l'encodage et le rappel de ces souvenirs épisodiques olfactifs ? Sont-ils dépendants de la région étudiée ou de l'exactitude du souvenir ultérieur ? Comment ces régions sont-elles dynamiquement recrutées au cours des processus d'encodage et de rappel ? Les réseaux sont-ils les mêmes lors de ces deux étapes ? Les réseaux neuronaux de l'encodage peuvent-ils prédire les performances de rappel ?

L'accès des odeurs familières et émotionnelles aux souvenirs. Les odeurs émotionnelles et familières favorisent le rappel de souvenirs complexes indicés par des odeurs. Il pourrait être intéressant de tester la mémoire épisodique avec des odeurs très émotionnelles et très familières, ce qui n'est pas le cas dans notre approche, et les performances de rappel évoqué par ces odeurs. À l'aide d'odeurs plus pertinentes pour les individus, car plus familières et plus émotionnelles, est-il possible d'améliorer les performances de mémoire épisodique ? Peut-on réussir à rappeler des épisodes encore plus complexes ? L'étude des bases neuronales du rappel de ces souvenirs pourrait permettre de comparer les réseaux neuronaux en fonction des émotions et de la familiarité. On peut faire l'hypothèse que les régions qui sous-tendent les émotions et la mémoire sémantique, cruciales au cours du rappel de souvenirs épisodiques, seraient différemment impliquées. Cette étude permettrait de renforcer notre modèle et de mettre en évidence les modulations liées aux émotions et à la mémoire sémantique au sein de ce réseau.

L'étude de la mémoire épisodique au cours du temps. Dans nos études, l'encodage n'est que très peu étudié. Il pourrait être intéressant de mieux le contrôler pour pouvoir ensuite en analyser ses fondements cérébraux. En exigeant que les participants cliquent un nombre de fois minimum sur chaque cercle lors de l'encodage (*i.e.*, tant que le cercle n'a pas changé de couleur par exemple), il serait alors possible d'étudier les corrélats neuronaux de l'encodage. Cette étude nous renseignerait sur les mécanismes d'encodage des souvenirs épisodiques évoqués par des odeurs, ce qui n'a encore jamais été fait. Cette analyse permettrait également de comparer les réseaux et les interactions neuronales de l'encodage à ceux du rappel, et de voir s'ils sont prédictifs de son succès. Il serait également intéressant d'étudier les

performances mnésiques du rappel de souvenirs épisodiques à long terme. Nous pourrions ainsi étudier la consolidation de ces souvenirs au fil du temps ainsi que l'implication du LTM dans le processus de rappel. Cette étude serait également l'occasion de questionner la persistance des souvenirs olfactifs en mémoire.

L'accès privilégié des odeurs aux souvenirs. Les odeurs sont connues pour évoquer des souvenirs détaillés et émotionnels. Le lien anatomique étroit entre les régions olfactives et les régions émotionnelles et mnésiques expliquerait cette spécificité. Il serait intéressant de comparer l'évocation de souvenirs épisodiques en fonction de la modalité sensorielle (*e.g.*, des musiques, des objets). Est-ce que les autres modalités permettent le rappel épisodique de souvenirs riches et complexes vécus une seule fois ? Comment interagissent les régions sensorielles et mnésiques en fonction de la modalité sensorielle de l'indice de rappel ? En se focalisant spécifiquement sur les régions sensorielles, émotionnelles et mnésiques il serait possible de révéler les interactions entre ces régions en fonction de la modalité sensorielle et de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse du syndrome de Proust.

VII- PUBLICATIONS & CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

PUBLICATIONS

1. Articles à comité de lecture

Saive AL, Meunier D, Garcia S, Thévenet M, Royet JP, Plailly J, Evidence for accuracy distinctions in the dynamic of the core episodic memory network. *En préparation*

Saive AL, Royet JP, Thévenet M, Garcia S, Plailly J, The recollective experience in episodic memory retrieval is enhanced by prior knowledge. *En préparation*

Saive AL, Royet JP, Plailly J (2014) A review on the neural bases of episodic odor memory: from laboratory-based to autobiographical approaches. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8:240.

Saive AL, Royet JP, Ravel N, Thévenet M, Garcia S, Plailly J (2014) A unique memory process, modulated by emotion, underpins odor recognition and episodic retrieval in humans. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8:203.

Meunier D, Fonlupt P, **Saive AL**, Plailly J, Ravel N, Royet JP (2014) Modular structure of olfactory memory functional networks. *NeuroImage*, 22; 95C:264-275.

Hudry J, Ryvlin P, **Saive AL**, Ravel N, Plailly J, Royet JP (2014) Lateralization of olfactory processing: Differential impact of right and left temporal lobe epilepsies. *Epilepsy Behavior* 37C, 184–190.

Royet JP, Plailly J, **Saive AL**, Veyrac A, Delon-Martin C (2013) The impact of expertise in olfaction. *Frontiers in Psychology*, 13(4):928.

Saive AL, Ravel N., Thévenet M., Royet J.P., Plailly J (2013) A novel experimental approach to episodic memory in humans based on the privileged access of odors to memories. *Journal of Neuroscience Methods*, 213(1).

2. Article sans comité de lecture

Royet JP, **Saive AL**, Delon-Martin C, Veyrac A, Plailly J, (2014) L'impact de l'expérience olfactive sur la réorganisation cérébrale. *Revue des œnologues*, 153, p.19-21.

3. Chapitre d'ouvrage

Royet JP, **Saive AL**, Plailly J, Veyrac A, (2014) Etre parfumeur, une question de prédisposition ou d'entraînement ? Jacquet, C. (Ed.), *Art Olfactif Contemporain*. A paraître.

CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

1. Présentations orales

Saive AL, The early neural network of episodic odor memory in humans, *Society for Neuroscience*, Washington DC, USA 2014

Saive AL, The neural mechanisms and cognitive processes of episodic odor memory, *Levine Lab*, Rotman Research Institute at Baycrest Health Sciences, Toronto, Canada 2014

Saive AL, The neural mechanisms and cognitive processes of episodic odor memory, *Bohbot Lab*, Douglas Institute, Montreal, Canada 2014

Saive AL, The neural mechanisms and cognitive processes of episodic odor memory, *Memory and Mind: Perspectives from Philosophy and Neuroscience*, European Excellence Summer School, Bochum, Allemagne 2014

Saive AL, Ravel N, Thévenet M, Garcia S, Royet JP, Plailly, A novel behavioral design to investigate the neural bases of olfactory episodic memory in humans, *GDR-NeuroMem*, Lyon, France 2013

Saive AL, A novel approach to the neural bases of odor-evoked episodic memory in humans, *Gottfried Olfaction Lab*, Northwestern Univ., Chicago, USA 2013

Saive AL, A novel approach to the neural bases of odor-evoked episodic memory in humans, *Paller Cognitive Neuroscience Lab*, Northwestern Univ., Chicago, USA 2013

Saive AL, Ravel N, Thévenet M, Royet JP, Plailly J, Odors, a privileged access to memories. A new behavioral approach of episodic memory in human, *GDR-NeuroMem*, Cargèse, France 2012

2. Présentations affichées

Saive AL, Thévenet M, Garcia S, Royet JP, Plailly, Is the feeling of familiarity enough to remember a whole episodic memory?, *GDR-NeuroMem*, Grasse, France 2014

Saive AL, Thévenet M, Garcia S, Royet JP, Plailly, The neural bases of odor-evoked episodic memory in humans, *GDR-NeuroMem*, Grasse, France 2014

Saive AL, Ravel N, Thévenet M, Garcia S, Royet JP, Plailly, A novel approach for the investigation of olfactory episodic memory in humans, *European Brain and Behavior Society*, Munich, Allemagne 2013

Saive AL, Ravel N, Thévenet M, Garcia S, Royet JP, Plailly, A novel approach for the investigation of olfactory episodic memory in humans, *Société des Neurosciences Françaises*, Lyon, France 2013

Saive AL, Ravel N, Thévenet M, Garcia S, Royet JP, Plailly, A novel behavioral design to investigate the neural bases of olfactory episodic memory in humans, *Organization of Human Brain Mapping*, Seattle, USA 2013

Saive AL, Ravel N, Thévenet M, Royet JP, Plailly, Odors, a privileged way to access memories. A novel behavioral approach of episodic memory in human, *International Symposium on Olfaction and Taste*, Stockholm, Suède 2012

VIII- BIBLIOGRAPHIE

- Abolmaali ND, Hietschold V, Vogl TJ, Hüttenbrink K-B, Hummel T (2002) MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. *AJNR Am J Neuroradiol* 23:157–164.
- Addis DR, Knapp K, Roberts RP, Schacter DL (2012) Routes to the past: neural substrates of direct and generative autobiographical memory retrieval. *NeuroImage* 59:2908–2922.
- Addis DR, Pan L, Vu M-A, Laiser N, Schacter DL (2009) Constructive episodic simulation of the future and the past: distinct subsystems of a core brain network mediate imagining and remembering. *Neuropsychologia* 47:2222–2238.
- Aggleton JP, Brown MW (1999) Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci* 22:425–444; discussion 444–489.
- Aggleton JP, Mishkin M (1986) The Amygdala: Sensory gateway to the emotions. In: *Emotion: Theory, research and experience. Vol3: Biological foundations of emotion*, Orlando, FL: Academic Press., pp 281–296. R. Plutchik & H. Kellerman.
- Aggleton JP, Shaw C (1996) Amnesia and recognition memory: a re-analysis of psychometric data. *Neuropsychologia* 34:51–62.
- Aminoff E, Gronau N, Bar M (2007) The parahippocampal cortex mediates spatial and nonspatial associations. *Cereb Cortex N Y N 1991* 17:1493–1503.
- Aminoff EM, Kveraga K, Bar M (2013) The role of the parahippocampal cortex in cognition. *Trends Cogn Sci* 17:379–390.
- Amoore JE (1970) *Molecular Basis of Odors*. Springfield, Illinois, USA: Charles C. Thomas.
- Amoore JE, Hautala E (1983) Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 chemical industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 3:272–290.
- Arshamian A, Iannilli E, Gerber JC, Willander J, Persson J, Seo H-S, Hummel T, Larsson M (2013) The functional neuroanatomy of odor evoked autobiographical memories cued by odors and words. *Neuropsychologia* 51:123–131.
- Arshamian A, Larsson M (2014) Same same but different: the case of olfactory imagery. *Front Psychol* 5:34.
- Arshamian A, Olofsson JK, Jönsson FU, Larsson M (2008) Sniff Your Way to Clarity: The Case of Olfactory Imagery. *Chemosens Percept* 1:242–246.
- Atkinson RC, Juola JF (1973) Search and decision processes in recognition memory. In: *Contemporary developments in mathematical psychology*, Freeman. San Francisco: D.H. Krantz, R.C. Atkinson, R.D. Luce and P. Suppes.
- Atkinson RC, Shiffrin RM (1968) Human memory: a proposed system and its control processes. In: *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory* (Spence KW, ed), pp 89–195. New York: Academic Press.
- Baddeley AD (1992) Working memory. *Science* 255:556–559.

- Baddeley AD (2000) The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 4:417–423.
- Baddeley AD, Hitch G (1974) Working Memory. In: *Psychology of Learning and Motivation*, pp 47–89. Elsevier.
- Baddeley AD, Warrington EK (1970) Amnesia and the distinction between long- and short-term memory. *J Verbal Learn Verbal Behav* 9:176–189.
- Ballester J, Patris B, Symoneaux R, Valentin D (2008) Conceptual vs. perceptual wine spaces: Does expertise matter? *Food Qual Prefer* 19:267–276.
- Bar M, Aminoff E, Schacter DL (2008) Scenes unseen: the parahippocampal cortex intrinsically subserves contextual associations, not scenes or places per se. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 28:8539–8544.
- Bartlett SFC (1932) *Remembering: A Study in Experimental and Social Psychology*. Cambridge University Press.
- Bauer PJ, Doydum AO, Pathman T, Larkina M, Güler OE, Burch M (2012) It's all about location, location, location: Children's memory for the "where" of personally experienced events. *J Exp Child Psychol* 113:510–522.
- Baxter MG, Murray EA (2001) Effects of hippocampal lesions on delayed nonmatching-to-sample in monkeys: a reply to Zola and Squire (2001). *Hippocampus* 11:201–203.
- Bende M, Nordin S (1997) Perceptual Learning in Olfaction Professional Wine Tasters versus Controls. *Physiol Behav* 62:1065–1070.
- Benjamin AS (2011) *Successful Remembering and Successful Forgetting: A Festschrift in Honor of Robert A. Bjork*. Psychology Press.
- Bensafi M, Porter J, Pouliot S, Mainland J, Johnson B, Zelano C, Young N, Bremner E, Aframian D, Khan R, Sobel N (2003) Olfactomotor activity during imagery mimics that during perception. *Nat Neurosci* 6:1142–1144.
- Bensafi M, Pouliot S, Sobel N (2005) Odorant-specific patterns of sniffing during imagery distinguish "bad" and "good" olfactory imagers. *Chem Senses* 30:521–529.
- Bernstein DM, Loftus EF (2009) How to Tell If a Particular Memory Is True or False. *Perspect Psychol Sci* 4:370–374.
- Berntsen D, Rubin DC (2002) Emotionally charged autobiographical memories across the life span: the recall of happy, sad, traumatic, and involuntary memories. *Psychol Aging* 17:636–652.
- Bhalla M, Marcus KM, Cornwell JM (2000) Odor recognition and identification: effect of labels over time. *Psychol Rep* 86:565–574.
- Binder JR, Desai RH (2011) The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn Sci* 15:527–536.

- Bohbot VD, Allen JJ, Nadel L (2000) Memory deficits characterized by patterns of lesions to the hippocampus and parahippocampal cortex. *Ann N Y Acad Sci* 911:355–368.
- Bonnici HM, Chadwick MJ, Kumaran D, Hassabis D, Weiskopf N, Maguire EA (2012a) Multi-voxel pattern analysis in human hippocampal subfields. *Front Hum Neurosci* 6:290.
- Bonnici HM, Chadwick MJ, Lutti A, Hassabis D, Weiskopf N, Maguire EA (2012b) Detecting representations of recent and remote autobiographical memories in vmPFC and hippocampus. *J Neurosci* 32:16982–16991.
- Borrini G, Dall’Ora P, Della Sala S, Marinelli L, Spinnler H (1989) Autobiographical memory. Sensitivity to age and education of a standardized enquiry. *Psychol Med* 19:215–224.
- Bradley MM, Greenwald MK, Petry MC, Lang PJ (1992) Remembering pictures: pleasure and arousal in memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 18:379–390.
- Brand G, Brisson R (2012) Lateralisation in wine olfactory threshold detection: Comparison between experts and novices. *Laterality Asymmetries Body Brain Cogn* 17:583–596.
- Buck L, Axel R (1991) A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65:175–187.
- Bullmore E, Sporns O (2009) Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 10:186–198.
- Burke A, Heuer F, Reisberg D (1992) Remembering emotional events. *Mem Cognit* 20:277–290.
- Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND, Hummel T (2008) Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *NeuroImage* 42:498–502.
- Bushdid C, Magnasco MO, Vosshall LB, Keller A (2014) Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science* 343:1370–1372.
- Cabeza R, Prince SE, Daselaar SM, Greenberg DL, Budde M, Dolcos F, LaBar KS, Rubin DC (2004) Brain activity during episodic retrieval of autobiographical and laboratory events: an fMRI study using a novel photo paradigm. *J Cogn Neurosci* 16:1583–1594.
- Cabeza R, St Jacques P (2007) Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends Cogn Sci* 11:219–227.
- Cahill L, Babinsky R, Markowitsch HJ, McGaugh JL (1995) The amygdala and emotional memory. *Nature* 377:295–296.
- Cahill L, McGaugh JL (1995) A novel demonstration of enhanced memory associated with emotional arousal. *Conscious Cogn* 4:410–421.
- Cain W (1979) To know with the nose: keys to odor identification. *Science* 203:467–470.

- Cain WS (1982) Odor identification by males and females: predictions vs performance. *Chem Senses* 7:129–142.
- Cain WS (1984) What we remember about odors. *Perfum Flavorist* 9:17–21.
- Cain WS, Krause RJ (1979) Olfactory testing: rules for odor identification. *Neurol Res* 1:1–9.
- Carmichael ST, Clugnet M-C, Price JL (1994) Central olfactory connections in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 346:403–434.
- Carmichael ST, Price JL (1994) Architectonic subdivision of the orbital and medial prefrontal cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 346:366–402.
- Castel AD, Craik FIM (2003) The Effects of Aging and Divided Attention on Memory for Item and Associative Information. *Psychol Aging* 18:873–885.
- Chadwick MJ, Bonnici HM, Maguire EA (2012) Decoding information in the human hippocampus: A user's guide. *Neuropsychologia* 50:3107–3121.
- Chu S, Downes JJ (2000) Odour-evoked autobiographical memories: psychological investigations of proustian phenomena. *Chem Senses* 25:111–116.
- Chu S, Downes JJ (2002) Proust nose best: odors are better cues of autobiographical memory. *Mem Cogn* 30:511–518.
- Clapperton JF, Piggott JR (1979) Flavour characterization by trained and untrained assessors. *J Inst Brew* 85:275–277.
- Clayton NS, Bussey TJ, Dickinson A (2003) Can animals recall the past and plan for the future? *Nat Rev Neurosci* 4:685–691.
- Clayton NS, Dickinson A (1998) Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays. *Nature* 395:272–274.
- Clayton NS, Griffiths DP, Emery NJ, Dickinson A (2001) Elements of episodic-like memory in animals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356:1483–1491.
- Cohen NJ, Squire LR (1980) Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 210:207–210.
- Conway MA, Loveday C (2015) Remembering, imagining, false memories & personal meanings. *Conscious Cogn* 33:574–581.
- Conway MA, Pleydell-Pearce CW (2000) The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychol Rev* 107:261–288.
- Corkin S (1968) Acquisition of motor skill after bilateral medial temporal-lobe excision. *Neuropsychologia* 6:255–265.
- Crovitz HF, Schiffman H (1974) Frequency of episodic memories as a function of their age. *Bull Psychon Soc* 4:517–518.

- Crystal JD (2009) Elements of episodic-like memory in animal models. *Behav Process* 80:269–277.
- Dade LA, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Evans AC (1998) Human brain function during odor encoding and recognition. A PET activation study. *Ann N Acad Sci* 855:572–574.
- Dalton P, Doolittle N, Breslin PAS (2002) Gender-specific induction of enhanced sensitivity to odors. *Nat Neurosci* 5:199–200.
- Daselaar SM, Rice HJ, Greenberg DL, Cabeza R, LaBar KS, Rubin DC (2008) The spatiotemporal dynamics of autobiographical memory: neural correlates of recall, emotional intensity, and reliving. *Cereb Cortex* 18:217–229.
- Davachi L, Mitchell JP, Wagner AD (2003) Multiple routes to memory: distinct medial temporal lobe processes build item and source memories. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:2157–2162.
- Davis RG (1975) Acquisition of verbal associations to olfactory stimuli of varying familiarity and to abstract visual stimuli. *J Exp Psychol [Hum Learn]* 104:134–142.
- Davis RG (1977) Acquisition and retention of verbal associations to olfactory and abstract visual stimuli of varying similarity. *J Exp Psychol [Hum Learn]* 3:37–51.
- Deichmann R, Gottfried JA, Hutton C, Turner R (2003) Optimized EPI for fMRI studies of the orbitofrontal cortex. *NeuroImage* 19:430–441.
- Delon-Martin C, Plailly J, Fonlupt P, Veyrac A, Royet J-P (2013) Perfumers' expertise induces structural reorganization in olfactory brain regions. *NeuroImage* 68:55–62.
- Delplanque S, Grandjean D, Chrea C, Aymard L, Cayeux I, Le Calve B, Velazco MI, Scherer KR, Sander D (2008) Emotional processing of odors: evidence for a nonlinear relation between pleasantness and familiarity evaluations. *Chem Senses* 33:469–479.
- De Olmos J, Hardy H, Heimer L (1978) The afferent connections of the main and the accessory olfactory bulb formations in the rat: an experimental HRP-study. *J Comp Neurol* 181:213–244.
- Distel H, Ayabe-Kanamura S, Martinez-Gomez M, Schicker I, Kobayakawa T, Saito S, Hudson R (1999) Perception of everyday odors—correlation between intensity, familiarity and strength of hedonic judgement. *Chem Senses* 24:191–199.
- Djordjevic J, Zatorre RJ, Petrides M, Boyle JA, Jones-Gotman M (2005) Functional neuroimaging of odor imagery. *NeuroImage* 24:791–801.
- Dolan RJ (2002) Emotion, cognition, and behavior. *Science* 298:1191–1194.
- Doty RL (1991a) Olfactory system. In: Getchell, Doty, R.L., Bartoshuk, L.M., Snow, J.B., Raven Press., pp 175–203. New York: Getchell, Doty, R.L., Bartoshuk, L.M., Snow, J.B.

- Doty RL (1991b) Psychophysical measurement of odor perception in humans. In: *The Human Sense of Smell*, Springer-Verlag., pp 95–134. Berlin: D.G. Laing, R.L. Doty, W. Breipohl.
- Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD (1978) Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol Behav* 20:175–185.
- Doty RL, Snyder PJ, Huggins GR, Lowry LD (1981) Endocrine, cardiovascular, and psychological correlates of olfactory sensitivity changes during the human menstrual cycle. *J Comp Physiol Psychol* 95:45–60.
- Dritschel BH, Williams JM, Baddeley AD, Nimmo-Smith I (1992) Autobiographical fluency: a method for the study of personal memory. *Mem Cognit* 20:133–140.
- Duarte A, Ranganath C, Winward L, Hayward D, Knight RT (2004) Dissociable neural correlates for familiarity and recollection during the encoding and retrieval of pictures. *Brain Res Cogn Brain Res* 18:255–272.
- Duchamp-Viret P, Chaput MA, Duchamp A (1999) Odor response properties of rat olfactory receptor neurons. *Science* 284:2171–2174.
- Düzel E, Yonelinas AP, Mangun GR, Heinze HJ, Tulving E (1997) Event-related brain potential correlates of two states of conscious awareness in memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:5973–5978.
- Eacott MJ, Easton A (2010) Episodic memory in animals: remembering which occasion. *Neuropsychologia* 48:2273–2280.
- Easton A, Eacott MJ (2008) Chapter 2.3 A new working definition of episodic memory: replacing “when” with “which.” In: *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Ekrem Dere AE, ed), pp 185–196. Düsseldorf: Elsevier.
- Easton A, Webster LAD, Eacott MJ (2012) The episodic nature of episodic-like memories. *Learn Mem* 19:146–150.
- Ebbinghaus H (1885) Memory: A Contribution to Experimental Psychology. *Ann Neurosci* 20:155–156.
- Eichenbaum H (2000) A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci* 1:41–50.
- Eichenbaum H (2001) The hippocampus and declarative memory: cognitive mechanisms and neural codes. *Behav Brain Res* 127:199–207.
- Eichenbaum H, Otto T, Cohen NJ (1996) The hippocampal system: Dissociating its functional components and recombining them in the service of declarative memory. *Behav Brain Sci* 19:772–776.
- Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C (2007) The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu Rev Neurosci* 30:123–152.

- Engen T (1960) Effect of practice and instruction on olfactory thresholds. *Percept Mot Skills* 10:195–198.
- Engen T (1987) Remembering odors and their names. *Am Sci* 75:497–503.
- Engen T (1991) *Odor Sensation and Memory*. Greenwood Publishing Group.
- Engen T, Ross BM (1973) Long-term memory of odors with and without verbal descriptions. *J Exp Psychol* 100:221–227.
- Eustache F, Desgranges B (2008) MNESIS: towards the integration of current multisystem models of memory. *Neuropsychol Rev* 18:53–69.
- Fell J, Axmacher N (2011) The role of phase synchronization in memory processes. *Nat Rev Neurosci* 12:105–118.
- Ferdenzi C, Roberts SC, Schirmer A, Delplanque S, Cekic S, Porcherot C, Cayeux I, Sander D, Grandjean D (2013) Variability of affective responses to odors: culture, gender, and olfactory knowledge. *Chem Senses* 38:175–186.
- Firestein S (2001) How the olfactory system makes sense of scents. *Nature* 413:211–218.
- Forcato C, Burgos VL, Argibay PF, Molina VA, Pedreira ME, Maldonado H (2007) Reconsolidation of declarative memory in humans. *Learn Mem* 14:295–303.
- Frankland PW, Bontempi B (2005) The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci* 6:119–130.
- Frank RA, Rybalsky K, Brearton M, Mannea E (2011) Odor recognition memory as a function of odor-naming performance. *Chem Senses* 36:29–41.
- Friedman WJ (1993) Memory for the time of past events. *Psychol Bull* 113:44–66.
- Friedman WJ (2007) The meaning of “time” in episodic memory and mental time travel. *Behav Brain Sci* 30:323–323.
- Gaffan D (1974) Recognition impaired and association intact in the memory of monkeys after transection of the fornix. *J Comp Physiol Psychol* 86:1100–1109.
- Galton F (1879) Psychometric experiments. *Brain* 2:149–162.
- Gardiner JM, Java RI (1993) Recognition memory and awareness: An experiential approach. *Eur J Cogn Psychol* 5:337–346.
- Gilad Y, Lancet D (2003) Population differences in the human functional olfactory repertoire. *Mol Biol Evol* 20:307–314.
- Gilbert A, Crouch M, Kemp S (1998) Olfactory and visual mental imagery. *J Ment Imag* 22:137–146.
- Gilboa A (2004) Autobiographical and episodic memory--one and the same? Evidence from prefrontal activation in neuroimaging studies. *Neuropsychologia* 42:1336–1349.

- Glusman G, Yanai I, Rubin I, Lancet D (2001) The complete human olfactory subgenome. *Genome Res* 11:685–702.
- Goddard L, Pring L, Felmingham N (2005) The effects of cue modality on the quality of personal memories retrieved. *Memory* 13:79–86.
- Godden DR, Baddeley AD (1975) Context-dependent memory in two natural environments: on land and underwater. *Br J Psychol* 66:325–331.
- Goodrich-Hunsaker NJ, Gilbert PE, Hopkins RO (2009) The role of the human hippocampus in odor-place associative memory. *Chem Senses* 34:513–521.
- Gorgolewski K, Burns CD, Madison C, Clark D, Halchenko YO, Waskom ML, Ghosh SS (2011) Nipype: a flexible, lightweight and extensible neuroimaging data processing framework in Python. *Front Neuroinformatics* 5:13.
- Gottfried JA (2006) Smell: central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol* 63:44–69.
- Gottfried JA, Dolan RJ (2003) The Nose Smells What the Eye Sees: Crossmodal Visual Facilitation of Human Olfactory Perception. *Neuron* 39:375–386.
- Gottfried JA, Smith AP, Rugg MD, Dolan RJ (2004) Remembrance of odors past: human olfactory cortex in cross-modal recognition memory. *Neuron* 42:687–695.
- Gottfried JA, Zald DH (2005) On the scent of human olfactory orbitofrontal cortex: meta-analysis and comparison to non-human primates. *Brain Res Brain Res Rev* 50:287–304.
- Graf P, Schacter DL (1985) Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 11:501–518.
- Graf P, Schacter DL (1989) Unitization and grouping mediate dissociations in memory for new associations. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 15:930–940.
- Graham KS, Hodges JR (1997) Differentiating the roles of the hippocampal complex and the neocortex in long-term memory storage: evidence from the study of semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 11:77–89.
- Graham KS, Patterson K, Hodges JR (1999) Episodic memory: new insights from the study of semantic dementia. *Curr Opin Neurobiol* 9:245–250.
- Graham KS, Simons JS, Pratt KH, Patterson K, Hodges JR (2000) Insights from semantic dementia on the relationship between episodic and semantic memory. *Neuropsychologia* 38:313–324.
- Graziadei PP, Monti Graziadei AG (1983) Regeneration in the olfactory system of vertebrates. *Am J Otolaryngol* 4:228–233.
- Guillery B, Piolino P, Desgranges B, Eustache F (2000) The assessment of episodic memory: theory and practice. *Thérapie* 55:445–453.

- Hamann SB, Squire LR (1997) Intact perceptual memory in the absence of conscious memory. *Behav Neurosci* 111:850–854.
- Haque S, Conway MA (2001) Sampling the process of autobiographical memory construction. *Eur J Cogn Psychol* 13:529–547.
- Hardt O, Einarsson EO, Nader K (2010) A bridge over troubled water: reconsolidation as a link between cognitive and neuroscientific memory research traditions. *Annu Rev Psychol* 61:141–167.
- Hardt O, Nader K, Nadel L (2013) Decay happens: the role of active forgetting in memory. *Trends Cogn Sci* 17:111–120.
- Hayne H, Imuta K (2011) Episodic memory in 3- and 4-year-old children. *Dev Psychobiol* 53:317–322.
- Hernandez RJ, Bayer ZC, Brushfield AM, Pirogovsky E, Murphy C, Gilbert PE (2008) Effect of encoding condition on source memory for odors in healthy young and older adults. *Gerontology* 54:187–192.
- Herz R (2001) Ah, Sweet Skunk! Why We Like or Dislike What We Smell. *Cerebrum* 34:31–47.
- Herz RS (2004) A naturalistic analysis of autobiographical memories triggered by olfactory visual and auditory stimuli. *Chem Senses* 29:217–224.
- Herz RS, Cupchik GC (1992) An experimental characterization of odor-evoked memories in humans. *Chem Senses* 17:519–528.
- Herz RS, Eliassen J, Beland S, Souza T (2004) Neuroimaging evidence for the emotional potency of odor-evoked memory. *Neuropsychologia* 42:371–378.
- Herz RS, Engen T (1996) Odor memory: Review and analysis. *Psychon Bull Rev* 3:300–313.
- Herz RS, Schooler JW (2002) A naturalistic study of autobiographical memories evoked by olfactory and visual cues: testing the Proustian hypothesis. *Am J Psychol* 115:21–32.
- Hinton PB, Henley TB (1993) Cognitive and affective components of stimuli presented in three modes. *Bull Psychon Soc* 31:595–598.
- Hintzman DL, Caulton DA (1997) Recognition Memory and Modality Judgments: A Comparison of Retrieval Dynamics. *J Mem Lang* 37:1–23.
- Hitch GJ, Baddeley AD (1976) Verbal reasoning and working memory. *Q J Exp Psychol* 28:603–621.
- Hockley WE (2008) The effects of environmental context on recognition memory and claims of remembering. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 34:1412–1429.
- Holland SM, Smulders TV (2011) Do humans use episodic memory to solve a What-Where-When memory task? *Anim Cogn* 14:95–102.

- Howe ML (2011) The Adaptive Nature of Memory and Its Illusions. *Curr Dir Psychol Sci* 20:312–315.
- Hunsaker MR, Chen V, Tran GT, Kesner RP (2013) The medial and lateral entorhinal cortex both contribute to contextual and item recognition memory: A test of the binding of items and context model. *Hippocampus* 23:380–391.
- Hupbach A, Gomez R, Hardt O, Nadel L (2007) Reconsolidation of episodic memories: a subtle reminder triggers integration of new information. *Learn Mem Cold Spring Harb N* 14:47–53.
- Ikeda K (2002) New Seasonings. *Chem Senses* 27:847–849.
- Jacoby LL, Dallas M (1981) On the relationship between autobiographical memory and perceptual learning. *J Exp Psychol Gen* 110:306–340.
- James W (1890) *The Principles of Psychology*, Reprint edition. New York - Holt: Dover Publications.
- Jehl C, Royet JP, Holley A (1994) Very short term recognition memory for odors. *Percept Psychophys* 56:658–668.
- Jehl C, Royet JP, Holley A (1995) Odor discrimination and recognition memory as a function of familiarization. *Percept Psychophys* 57:1002–1011.
- Jehl C, Royet JP, Holley A (1997) Role of verbal encoding in short- and long-term odor recognition. *Percept Psychophys* 59:100–110.
- Johnson JD, McDuff SGR, Rugg MD, Norman KA (2009) Recollection, familiarity, and cortical reinstatement: a multivoxel pattern analysis. *Neuron* 63:697–708.
- Kart-Teke E, De Souza Silva MA, Huston JP, Dere E (2006) Wistar rats show episodic-like memory for unique experiences. *Neurobiol Learn Mem* 85:173–182.
- Keller A, Zhuang H, Chi Q, Vosshall LB, Matsunami H (2007) Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception. *Nature* 449:468–472.
- Kensinger EA (2009) Remembering the Details: Effects of Emotion. *Emot Rev J Int Soc Res Emot* 1:99–113.
- King DR, de Chastelaine M, Elward RL, Wang TH, Rugg MD (2015) Recollection-related increases in functional connectivity predict individual differences in memory accuracy. *J Neurosci* 35:1763–1772.
- Kleinsmith LJ, Kaplan S (1963) Paired-associate learning as a function of arousal and interpolated interval. *J Exp Psychol* 65:190–193.
- Kobal G, Hummel T (1991) Human Electro-Olfactograms and Brain Responses to Olfactory Stimulation. In: *The Human Sense of Smell* (Laing D, Doty R, Breipohl W, eds), pp 135–151. Springer Berlin Heidelberg.

- Koenig O, Bourron G, Royet JP (2000) Evidence for separate perceptive and semantic memories for odours: a priming experiment. *Chem Senses* 25:703–708.
- Kopelman MD, Wilson BA, Baddeley AD (1989) The autobiographical memory interview: a new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 11:724–744.
- Köster EP, de Wijk RA (1991) Olfactory Adaptation. In: *The Human Sense of Smell* (Laing DG, Doty RL, Breipohl W, eds), pp 199–215. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Kristo G, Janssen SMJ, Murre JMJ (2009) Retention of autobiographical memories: an Internet-based diary study. *Mem Hove Engl* 17:816–829.
- Kroes MCW, Tendolkar I, van Wingen GA, van Waarde JA, Strange BA, Fernández G (2013) An electroconvulsive therapy procedure impairs reconsolidation of episodic memories in humans. *Nat Neurosci* 17:204–206.
- Kuhl BA, Dudukovic NM, Kahn I, Wagner AD (2007) Decreased demands on cognitive control reveal the neural processing benefits of forgetting. *Nat Neurosci* 10:908–914.
- LaBar KS, Cabeza R (2006) Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci* 7:54–64.
- Laing DG, Francis GW (1989) The capacity of humans to identify odors in mixtures. *Physiol Behav* 46:809–814.
- Larsson M (1997) Semantic factors in episodic recognition of common odors in early and late adulthood: a review. *Chem Senses* 22:623–633.
- Larsson M, Oberg-Blavarg C, Jonsson FU (2009) Bad odors stick better than good ones: Olfactory qualities and odor recognition. *Exp Psychol* 56:375–380.
- Larsson M, Oberg C, Backman L (2006) Recollective experience in odor recognition: influences of adult age and familiarity. *Psychol Res* 70:68–75.
- Larsson M, Willander J (2009) Autobiographical odor memory. *Ann N Acad Sci* 1170:318–323.
- Laska M, Ayabe-Kanamura S, Hübener F, Saito S (2000) Olfactory discrimination ability for aliphatic odorants as a function of oxygen moiety. *Chem Senses* 25:189–197.
- Laska M, Freyer D (1997) Olfactory discrimination ability for aliphatic esters in squirrel monkeys and humans. *Chem Senses* 22:457–465.
- Lawless H, Engen T (1977) Associations to odors: interference, mnemonics, and verbal labeling. *J Exp Psychol Hum Learn* 3:52–59.
- Lawless HT (1978) Recognition of common odors, pictures, and simple shapes. *Percept Psychophys* 24:493–495.

- Lawless HT (1984) Flavor Description of White Wine by “Expert” and Nonexpert Wine Consumers. *J Food Sci* 49:120–123.
- Lesschaeve I, Issanchou S (1996) Effects of panel experience on olfactory memory performance: influence of stimuli familiarity and labeling ability of subjects. *Chem Senses* 21:699–709.
- Levine B, Svoboda E, Hay JF, Winocur G, Moscovitch M (2002) Aging and autobiographical memory: dissociating episodic from semantic retrieval. *Psychol Aging* 17:677–689.
- Livermore A, Laing DG (1996) Influence of training and experience on the perception of multicomponent odor mixtures. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 22:267–277.
- Li W, Howard JD, Parrish TB, Gottfried JA (2008) Aversive Learning Enhances Perceptual and Cortical Discrimination of Indiscriminable Odor Cues. *Science* 319:1842–1845.
- Li W, Luxenberg E, Parrish T, Gottfried JA (2006) Learning to Smell the Roses: Experience-Dependent Neural Plasticity in Human Piriform and Orbitofrontal Cortices. *Neuron* 52:1097–1108.
- Lorig T (1989) Human EEG and odor response. *Prog Neurobiol* 33:387–398.
- Mainland J, Sobel N (2006) The sniff is part of the olfactory percept. *Chem Senses* 31:181–196.
- Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB (1999) Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* 96:713–723.
- Maquet P (2001) The role of sleep in learning and memory. *Sci N Y NY* 294:1048–1052.
- Marr D (1971) Simple memory: a theory for archicortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 262:23–81.
- Masaoka Y, Sugiyama H, Katayama A, Kashiwagi M, Homma I (2012a) Slow breathing and emotions associated with odor-induced autobiographical memories. *Chem Senses* 37:379–388.
- Masaoka Y, Sugiyama H, Katayama A, Kashiwagi M, Homma I (2012b) Remembering the past with slow breathing associated with activity in the parahippocampus and amygdala. *Neurosci Lett* 521:98–103.
- Mather M (2007) Emotional Arousal and Memory Binding: An Object-Based Framework. *Perspect Psychol Sci* 2:33–52.
- Maviel T, Durkin TP, Menzaghi F, Bontempi B (2004) Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory. *Science* 305:96–99.
- McDermott KB, Szpunar KK, Christ SE (2009) Laboratory-based and autobiographical retrieval tasks differ substantially in their neural substrates. *Neuropsychologia* 47:2290–2298.

- Mesulam MM (1990) Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 28:597–613.
- Meunier D, Fonlupt P, Saive A-L, Plailly J, Ravel N, Royet J-P (2014) Modular structure of functional networks in olfactory memory. *NeuroImage* 95:264–275.
- Meunier M, Hadfield W, Bachevalier J, Murray EA (1996) Effects of rhinal cortex lesions combined with hippocampectomy on visual recognition memory in rhesus monkeys. *J Neurophysiol* 75:1190–1205.
- Migo EM, Mayes AR, Montaldi D (2012) Measuring recollection and familiarity: Improving the remember/know procedure. *Conscious Cogn* 21:1435–1455.
- Miller GA (1956) The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev* 63:81–97.
- Milner B (2005) The medial temporal-lobe amnesic syndrome. *Psychiatr Clin North Am* 28:599–611, 609.
- Milner B, Corkin S, Teuber H-L (1968) Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. *Neuropsychologia* 6:215–234.
- Mishkin M (1978) Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature* 273:297–298.
- Mishkin M, Delacour J (1975) An analysis of short-term visual memory in the monkey. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 1:326–334.
- Moran DT, Rowley JC, Jafek BW (1982) Electron microscopy of human olfactory epithelium reveals a new cell type: the microvillar cell. *Brain Res* 253:39–46.
- Mori K, Takahashi YK, Igarashi KM, Yamaguchi M (2006) Maps of odorant molecular features in the Mammalian olfactory bulb. *Physiol Rev* 86:409–433.
- Moscovitch M, Winocur G (2002) The frontal cortex and working with memory. *Princ Front Lobe Funct*:188–209.
- Müller GE, Pilzecker A (1900) Experimental contributions to the theory of memory. *Z Psychol Z Angew Psychol* 1:1–288.
- Murphy C, Cain WS, Gilmore MM, Skinner RB (1991) Sensory and semantic factors in recognition memory for odors and graphic stimuli: elderly versus young persons. *Am J Psychol* 104:161–192.
- Murphy C, Nordin S, de Wijk RA, Cain WS, Polich J (1994) Olfactory-evoked potentials: assessment of young and elderly, and comparison to psychophysical threshold. *Chem Senses* 19:47–56.
- Nadel L, Moscovitch M (1997) Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 7:217–227.

- Nadel L, Moscovitch M (1998) Hippocampal contributions to cortical plasticity. *Neuropharmacology* 37:431–439.
- Nadel L, Samsonovich A, Ryan L, Moscovitch M (2000) Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus* 10:352–368.
- Nader K, Hardt O (2009) A single standard for memory: the case for reconsolidation. *Nat Rev Neurosci* 10:224–234.
- Nader K, Schafe GE, LeDoux JE (2000) The labile nature of consolidation theory. *Nat Rev Neurosci* 1:216–219.
- Neisser U (1982) Memory: What are the important questions. In: *Memory observed: Remembering in natural contexts*, W.H. Freeman., pp 3–19. New York.
- Neisser U, Winograd E (1995) *Remembering reconsidered: Ecological and traditional approaches to the study of memory*. Cambridge University Press.
- Okado Y, Stark C (2003) Neural processing associated with true and false memory retrieval. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3:323–334.
- Olsson MJ, Lundgren EB, Soares SC, Johansson M (2009) Odor Memory Performance and Memory Awareness: A Comparison to Word Memory Across Orienting Tasks and Retention Intervals. *Chemosens Percept* 2:161–171.
- Paller KA (1997) Consolidating dispersed neocortical memories: the missing link in amnesia. *Mem Hove Engl* 5:73–88.
- Palombo DJ, Williams LJ, Abdi H, Levine B (2013) The survey of autobiographical memory (SAM): a novel measure of trait mnemonics in everyday life. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 49:1526–1540.
- Parr WV (2002) Demystifying Wine Expertise: Olfactory Threshold, Perceptual Skill and Semantic Memory in Expert and Novice Wine Judges. *Chem Senses* 27:747–755.
- Penfield W, Perot P (1963) The brain's record of auditory and visual experience. A final summary and discussion. *Brain J Neurol* 86:595–696.
- Perner J, Ruffman T (1995) Episodic memory and autothetic consciousness: developmental evidence and a theory of childhood amnesia. *J Exp Child Psychol* 59:516–548.
- Piolino P, Desgranges B, Belliard S, Matuszewski V, Lalevée C, De la Sayette V, Eustache F (2003) Autobiographical memory and autothetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain J Neurol* 126:2203–2219.
- Piolino P, Desgranges B, Benali K, Eustache F (2002) Episodic and semantic remote autobiographical memory in ageing. *Memory* 10:239–257.
- Piolino P, Desgranges B, Eustache F (2000) *La mémoire autobiographique: théorie et pratique*. Solal Marseille, France.

- Pirogovsky E, Gilbert PE, Murphy C (2006) Source and item memory for odors and objects in children and young adults. *Dev Neuropsychol* 30:739–752.
- Plailly J, Bensafi M, Pachot-Clouard M, Delon-Martin C, Kareken DA, Rouby C, Segebarth C, Royet JP (2005) Involvement of right piriform cortex in olfactory familiarity judgments. *NeuroImage* 24:1032–1041.
- Plailly J, Delon-Martin C, Royet J-P (2012) Experience induces functional reorganization in brain regions involved in odor imagery in perfumers. *Hum Brain Mapp* 33:224–234.
- Plailly J, Howard JD, Gitelman DR, Gottfried JA (2008) Attention to odor modulates thalamocortical connectivity in the human brain. *J Neurosci* 28:5257–5267.
- Plailly J, Tillmann B, Royet JP (2007) The feeling of familiarity of music and odors: the same neural signature? *Cereb Cortex* 17:2650–2658.
- Poppenk J, Evensmoen HR, Moscovitch M, Nadel L (2013) Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends Cogn Sci* 17:230–240.
- Price JL (1973) An autoradiographic study of complementary laminar patterns of termination of afferent fibers to the olfactory cortex. *J Comp Neurol* 150:87–108.
- Price JL, Slotnick BM (1983) Dual olfactory representation in the rat thalamus: an anatomical and electrophysiological study. *J Comp Neurol* 215:63–77.
- Pritchard TC (1991) The primary gustatory system. In: *Smell and Taste in Health and Disease*, Raven., pp 109–125. New York: T.V. Getchell, R.L. Doty, L. Bartoshuk, J.B. Snow.
- Proctor DF, Andersen IHP (1982) *The Nose, upper airway physiology and the atmospheric environment*. Elsevier Biomedical Press.
- Proust M (1913) *À la recherche du temps perdu*. Du côté de chez Swann.
- Przybylski J, Sara SJ (1997) Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behav Brain Res* 84:241–246.
- Rabin MD (1988) Experience facilitates olfactory quality discrimination. 44:532–540.
- Rabin MD, Cain WS (1986) Determinants of measured olfactory sensitivity. *Percept Psychophys* 39:281–286.
- Ranganath C (2010) A unified framework for the functional organization of the medial temporal lobes and the phenomenology of episodic memory. *Hippocampus* 20:1263–1290.
- Richardson JTE, Zucco GM (1989) Cognition and olfaction: A review. *Psychol Bull* 105:352–360.
- Rissman J, Greely HT, Wagner AD (2010) Detecting individual memories through the neural decoding of memory states and past experience. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:9849–9854.

- Robertson B-A, Eacott MJ, Easton A (2015) Putting memory in context: Dissociating memories by distinguishing the nature of context. *Behav Brain Res* 285:99–104.
- Roberts WA (2002) Are animals stuck in time? *Psychol Bull* 128:473–489.
- Robin O, Alaoui-Ismaïli O, Dittmar A, Vernet-Maury E (1998) Emotional responses evoked by dental odors: an evaluation from autonomic parameters. *J Dent Res* 77:1638–1646.
- Robinson DA (1968) Eye movement control in primates. The oculomotor system contains specialized subsystems for acquiring and tracking visual targets. *Science* 161:1219–1224.
- Royet J-P, Delon-Martin C, Plailly J (2013a) Odor mental imagery in non-experts in odors: a paradox? *Front Hum Neurosci* 7:87.
- Royet JP, Hudry J, Zald DH, Godinot D, Gregoire MC, Lavenne F, Costes N, Holley A (2001) Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. *NeuroImage* 13:506–519.
- Royet JP, Koenig O, Gregoire MC, Cinotti L, Lavenne F, Le Bars D, Costes N, Vigouroux M, Farget V, Sicard G, Holley A, Mauguier F, Comar D, Froment JC (1999) Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors. *J Cogn Neurosci* 11:94–109.
- Royet JP, Morin-Audebrand L, Cerf-Ducastel B, Haase L, Issanchou S, Murphy C, Fonlupt P, Sulmont-Rosse C, Plailly J (2011) True and false recognition memories of odors induce distinct neural signatures. *Front Hum Neurosci* 5:65.
- Royet JP, Paugam-Moisy H, Rouby C, Zighed D, Nicoloyannis N, Amghar S, Sicard G (1996) Is short-term odour recognition predictable from odour profile? *Chem Senses* 21:553–566.
- Royet JP, Plailly J (2004) Lateralization of olfactory processes. *Chem Senses* 29:731–745.
- Royet J-P, Plailly J, Saive A-L, Veyrac A, Delon-Martin C (2013b) The impact of expertise in olfaction. *Front Psychol* 4.
- Royet JP, Zald D, Versace R, Costes N, Lavenne F, Koenig O, Gervais R (2000) Emotional responses to pleasant and unpleasant olfactory, visual, and auditory stimuli: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 20:7752–7759.
- Rubin BD, Katz LC (1999) Optical imaging of odorant representations in the mammalian olfactory bulb. *Neuron* 23:499–511.
- Rubin DC, Groth E, Goldsmith DJ (1984) Olfactory cuing of autobiographical memory. *Am J Psychol* 97:493–507.
- Rugg MD, Vilberg KL (2013) Brain networks underlying episodic memory retrieval. *Curr Opin Neurobiol* 23:255–260.

- Saive A-L, Ravel N, Thévenet M, Royet J-P, Plailly J (2013) A novel experimental approach to episodic memory in humans based on the privileged access of odors to memories. *J Neurosci Methods* 213:22–31.
- Saive A-L, Royet J-P, Plailly J (2014a) A review on the neural bases of episodic odor memory: from laboratory-based to autobiographical approaches. *Front Behav Neurosci* 8:240.
- Saive A-L, Royet J-P, Ravel N, Thévenet M, Garcia S, Plailly J (2014b) A unique memory process modulated by emotion underpins successful odor recognition and episodic retrieval in humans. *Front Behav Neurosci* 8:203.
- Savic I (2002) Imaging of brain activation by odorants in humans. *Curr Opin Neurobiol* 12:455–461.
- Savic I, Berglund H (2004) Passive perception of odors and semantic circuits. *Hum Brain Mapp* 21:271–278.
- Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P (2000) Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron* 26:735–745.
- Schab FR (1991) Odor memory: taking stock. *Psychol Bull* 109:242–251.
- Schacter DL (1996) À la recherche de la mémoire: Le passé, l'esprit et le cerveau. De Boeck Supérieur.
- Schacter DL (1999) The seven sins of memory. Insights from psychology and cognitive neuroscience. *Am Psychol* 54:182–203.
- Schacter DL, Guerin SA, St Jacques PL (2011) Memory distortion: an adaptive perspective. *Trends Cogn Sci* 15:467–474.
- Scoville WB, Milner B (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20:11–21.
- Sela L, Sobel N (2010) Human olfaction: a constant state of change-blindness. *Exp Brain Res* 205:13–29.
- Seubert J, Freiherr J, Djordjevic J, Lundström JN (2013) Statistical localization of human olfactory cortex. *NeuroImage* 66:333–342.
- Sezille C, Fournel A, Rouby C, Rinck F, Bensafi M (2014) Hedonic appreciation and verbal description of pleasant and unpleasant odors in untrained, trainee cooks, flavorists, and perfumers. *Front Psychol* 5:12.
- Sezille C, Messaoudi B, Bertrand A, Jossain P, Thevenet M, Bensafi M (2013) A portable experimental apparatus for human olfactory fMRI experiments. *J Neurosci Methods* 218:29–38.
- Shallice T, Warrington EK (1970) Independent functioning of verbal memory stores: a neuropsychological study. *Q J Exp Psychol* 22:261–273.

- Shams L, Seitz AR (2008) Benefits of multisensory learning. *Trends Cogn Sci* 12:411–417.
- Simons JS, Graham KS, Galton CJ, Patterson K, Hodges JR (2001) Semantic knowledge and episodic memory for faces in semantic dementia. *Neuropsychology* 15:101–114.
- Slotnick SD, Schacter DL (2004) A sensory signature that distinguishes true from false memories. *Nat Neurosci* 7:664–672.
- Spaniol J, Davidson PSR, Kim ASN, Han H, Moscovitch M, Grady CL (2009) Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia* 47:1765–1779.
- Squire L, Cohen N, Nadel L (1984) The medial temporal region and memory consolidation: A new hypothesis. In: *Memory Consolidation: Psychobiology of Cognition* (Weingartner H, Parker E, eds), pp 185–210.
- Squire LR (1992a) Declarative and nondeclarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. *J Cogn Neurosci* 4:232–243.
- Squire LR (1992b) Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 99:195–231.
- Squire LR, Zola-Morgan S (1991) The medial temporal lobe memory system. *Science* 253:1380–1386.
- Stark CEL, Okado Y, Loftus EF (2010) Imaging the reconstruction of true and false memories using sensory reactivation and the misinformation paradigms. *Learn Mem* 17:485–488.
- Stevenson RJ (2010) An Initial Evaluation of the Functions of Human Olfaction. *Chem Senses* 35:3–20.
- Stickgold R (2005) Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 437:1272–1278.
- St Jacques PL, Kragel PA, Rubin DC (2011) Dynamic neural networks supporting memory retrieval. *Neuroimage* 57:608–616.
- St. Jacques PL, Olm C, Schacter DL (2013) Neural mechanisms of reactivation-induced updating that enhance and distort memory. *Proc Natl Acad Sci* 110:19671–19678.
- St Jacques PL, Schacter DL (2013) Modifying memory: selectively enhancing and updating personal memories for a museum tour by reactivating them. *Psychol Sci* 24:537–543.
- Suddendorf T, Busby J (2003) Mental time travel in animals? *Trends Cogn Sci* 7:391–396.
- Suddendorf T, Corballis MC (2007) The evolution of foresight: What is mental time travel, and is it unique to humans? *Behav Brain Sci* 30:299–313; discussion 313–351.
- Summerfield JJ, Hassabis D, Maguire EA (2009) Cortical midline involvement in autobiographical memory. *NeuroImage* 44:1188–1200.
- Sumner D (1962) On testing the sense of smell. *The Lancet* 280:895–897.

- Svoboda E, McKinnon MC, Levine B (2006) The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 44:2189–2208.
- Swets JA (1964) *Signal detection and recognition by human observers*, Wiley. New York.
- Takagi SF (1986) Studies on the olfactory nervous system of the Old World monkey. *Prog Neurobiol* 27:195–250.
- Takahashi M (2003) Recognition of odors and identification of sources. *Am J Psychol* 116:527–542.
- Talmi D, Moscovitch M (2004) Can semantic relatedness explain the enhancement of memory for emotional words? *Mem Cognit* 32:742–751.
- Tanabe T, Iino M, Ooshima Y, Takagi SF (1974) An olfactory area in the prefrontal lobe. *Brain Res* 80:127–130.
- Tessner KD, Walker EF, Hochman K, Hamann S (2006) Cortisol responses of healthy volunteers undergoing magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 27:889–895.
- Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Aguirre GK, Farah MJ (1997) Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:14792–14797.
- Torta DM, Cauda F (2011) Different functions in the cingulate cortex, a meta-analytic connectivity modeling study. *NeuroImage* 56:2157–2172.
- Tucker D (1971) Nonolfactory Responses from the Nasal Cavity: Jacobson's Organ and the Trigeminal System. In: *Olfaction* (Beidler LM, ed), pp 151–181. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Tulving E (1972) Episodic and semantic memory. In: *Organization of memory*, pp 381–405. Tulving E, Donaldson W. New York: Academic Press.
- Tulving E (1983) *Elements of episodic memory*. Oxford: Clarendon.
- Tulving E (1985a) How many memory systems are there? *Am Psychol* 40:385–398.
- Tulving E (1985b) Memory and consciousness. *Can Psychol Can* 26:1–12.
- Tulving E (1995) Organization of memory - Quo vadis? In: *The Cognitive Neurosciences*, MIT Press., pp 839–847. Cambridge, MA: Gazzaniga M.S.
- Tulving E (2001) Episodic memory and common sense: how far apart? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356:1505–1515.
- Tulving E (2005) Episodic memory and autonoesis: uniquely human? In: *The Missing Link in Cognition : Origins of Self-Reflective Consciousness*, Oxford University Press., pp 3–56. New York: H.S. Terrace, J. Metcalfe.
- Tulving E, Schacter DL, McLachlan DR, Moscovitch M (1988) Priming of semantic autobiographical knowledge: a case study of retrograde amnesia. *Brain Cogn* 8:3–20.

- Tulving E, Thomson DM (1973) Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychol Rev* 80:352–373.
- Turner BH, Mishkin M, Knapp M (1980) Organization of the amygdalopetal projections from modality-specific cortical association areas in the monkey. *J Comp Neurol* 191:515–543.
- Tyler LK, Stamatakis EA, Bright P, Acres K, Abdallah S, Rodd JM, Moss HE (2004) Processing objects at different levels of specificity. *J Cogn Neurosci* 16:351–362.
- Van der Helm E, Gujar N, Nishida M, Walker MP (2011) Sleep-dependent facilitation of episodic memory details. *PloS One* 6:e27421.
- Vann SD, Aggleton JP, Maguire EA (2009) What does the retrosplenial cortex do? *Nat Rev Neurosci* 10:792–802.
- Wagner AD, Paré-Blagoev EJ, Clark J, Poldrack RA (2001) Recovering meaning: left prefrontal cortex guides controlled semantic retrieval. *Neuron* 31:329–338.
- Watrous AJ, Tandon N, Conner CR, Pieters T, Ekstrom AD (2013) Frequency-specific network connectivity increases underlie accurate spatiotemporal memory retrieval. *Nat Neurosci* 16:349–356.
- Weiss T, Snitz K, Yablonka A, Khan RM, Gafsou D, Schneidman E, Sobel N (2012) Perceptual convergence of multi-component mixtures in olfaction implies an olfactory white. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:19959–19964.
- Willander J, Larsson M (2006) Smell your way back to childhood: autobiographical odor memory. *Psychon Bull Rev* 13:240–244.
- Willander J, Larsson M (2007) Olfaction and emotion: the case of autobiographical memory. *Mem Cogn* 35:1659–1663.
- Winograd E (1988) Continuities between ecological and laboratory approaches to memory. *Rememb Reconsidered Ecol Tradit Approaches Study Mem*:11–20.
- Wixted JT, Squire LR (2011) The medial temporal lobe and the attributes of memory. *Trends Cogn Sci* 15:210–217.
- Wolf OT (2009) Stress and memory in humans: Twelve years of progress? *Brain Res* 1293:142–154.
- Woodruff CC, Johnson JD, Uncapher MR, Rugg MD (2005) Content-specificity of the neural correlates of recollection. *Neuropsychologia* 43:1022–1032.
- Wysocki CJ, Beauchamp GK (1984) Ability to smell androstenone is genetically determined. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81:4899–4902.
- Yeshurun Y, Lapid H, Dudai Y, Sobel N (2009) The Privileged Brain Representation of First Olfactory Associations. *Curr Biol* 19:1869–1874.

- Yonelinas AP (2001) Components of episodic memory: the contribution of recollection and familiarity. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 356:1363–1374.
- Yonelinas AP (2002) The Nature of Recollection and Familiarity: A Review of 30 Years of Research. *J Mem Lang* 46:441–517.
- Yonelinas AP, Dobbins I, Szymanski MD, Dhaliwal HS, King L (1996) Signal-detection, threshold, and dual-process models of recognition memory: ROCs and conscious recollection. *Conscious Cogn* 5:418–441.
- Yonelinas AP, Jacoby LL (2012) The process-dissociation approach two decades later: convergence, boundary conditions, and new directions. *Mem Cognit* 40:663–680.
- Yonelinas AP, Kroll NE, Dobbins IG, Soltani M (1999) Recognition memory for faces: when familiarity supports associative recognition judgments. *Psychon Bull Rev* 6:654–661.
- Zarzo M, Stanton DT (2009) Understanding the underlying dimensions in perfumers' odor perception space as a basis for developing meaningful odor maps. *Atten Percept Psychophys* 71:225–247.
- Zelano C, Sobel N (2005) Humans as an animal model for systems-level organization of olfaction. *Neuron* 48:431–454.
- Zola SM, Squire LR (2001) Relationship between magnitude of damage to the hippocampus and impaired recognition memory in monkeys. *Hippocampus* 11:92–98.

IX- ANNEXES

ANNEXE 1



The impact of expertise in olfaction

Jean-Pierre Royet^{1*}, Jane Plailly¹, Anne-Lise Saïve¹, Alexandra Veyrac¹ and Chantal Delon-Martin^{2,3}

¹ Olfaction: From Coding to Memory Team, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, CNRS UMR 5292, INSERM U1028, Université Lyon 1, Lyon, France

² INSERM, U836, NeuroImagerie Fonctionnelle et Perfusion Cérébrale, Grenoble, France

³ Université Joseph Fourier, Grenoble Institut des Neurosciences, Grenoble, France

Edited by:

Gesualdo M. Zucco, University of Padova, Italy

Reviewed by:

Johannes Frasnelli, Université de Montréal, Canada

Wendy Veronica Parr, Lincoln University, New Zealand

*Correspondence:

Jean-Pierre Royet, Olfaction: From Coding to Memory Team, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, CNRS UMR 5292, INSERM U1028, Université Lyon 1, 50 Avenue Tony Garnier, 69366 Lyon Cedex 07, France
e-mail: royet@olfac.univ-lyon1.fr

Olfactory expertise remains poorly understood, most likely because experts in odor, such as perfumers, sommeliers, and oenologists, are much rarer than experts in other modalities, such as musicians or sportsmen. In this review, we address the specificities of odor expertise in both odor experts and in *a priori* untrained individuals who have undergone specific olfactory training in the frame of an experiment, such as repeated exposure to odors or associative learning. Until the 21st century, only the behavioral effects of olfactory training of untrained control individuals had been reported, revealing an improvement of olfactory performance in terms of sensitivity, discrimination, memory, and identification. Behavioral studies of odor experts have been scarce, with inconsistent or inconclusive results. Recently, the development of cerebral imaging techniques has enabled the identification of brain areas and neural networks involved in odor processing, revealing functional and structural modifications as a function of experience. The behavioral approach to odor expertise has also evolved. Researchers have particularly focused on odor mental imagery, which is characteristic of odor experts, because this ability is absent in the average person but is part of a perfumer's professional practice. This review summarizes behavioral, functional, and structural findings on odor expertise. These data are compared with those obtained using animals subjected to prolonged olfactory exposure or to olfactory-enriched environments and are discussed in the context of functional and structural plasticity.

Keywords: odor expert, perfumer, oenologist, mental imagery, perceptual learning, functional and structural reorganization, brain plasticity, neurogenesis

INTRODUCTION

Grenouille, who had phenomenal olfactory ability, was able to remember the olfactory imprint of a person and to instantly discern his mood. As a perfumer's apprentice in 18th-century France, Grenouille attempted to create the ultimate, love-inspiring perfume. However, Grenouille was only a fictional character in a story written by the German writer Süskind (1986). Other testimonies of individuals with a noteworthy sense of smell have been reported in the literature. Bedichek (1960, p. 57), who was a writer, teacher, and naturalist, reported in a posthumously published book that there are "notable noses," people who are exceptionally sensitive to odors. For instance, he explained that Helen Keller (1908a,b), who described her experience in *The Century Magazine*, was able to "recognize an old-fashioned country house because it has several layers of odors, left by a succession of families, of plants, perfumes and draperies." Bedichek (1960, p. 57) further highlighted that "She disentangles and identifies odors by their respective ages, a discrimination I have not found claimed by any nose except that of the bee which one observer declares identifies passage of time by displacement of antennae in flight." More recently, Engen (1982), an eminent scientific authority in sensory perception, described an example of experienced noses used in the Vietnam War to detect the whereabouts of machinery and other items. In his famous book, Sachs (1985), a British-American neurologist, also reported the clinical case of a young student, D. Stephen, who experimented with drugs (cocaine, amphetamine). One night, Stephen vividly

dreamt that he was a dog, experiencing a world unimaginably rich and significant in smells. On waking, he found that he actually retained this amazingly acute olfactory ability. As emphasized by Engen (1982), one problem with notable noses is that information about them is always anecdotal and is obtained from indirect testimonies, which are not experimentally verifiable. What can we say about the olfactory performances of these noses?

OLFACTORY PERFORMANCE IN TRAINED INDIVIDUALS AND ODOR EXPERTS

The concept of perceptual learning refers to a phenomenon whereby sensory experience induces changes in behavior and brain function (Gibson, 1991; Goldstone, 1998; Gilbert et al., 2001; Fahle and Poggio, 2002). However, Gawel (1997, p. 268) indicated that the literature does not always clearly delineate what constitutes training and what is experience: "following training, a panelist can be said to be more experienced, but he can also obtain experience without any formal training." Gawel (1997) suggested that, in the first case, better performances result from a uniform and directed program of instruction, whereas in the second case, experience relates to passive exposure to a wide variety of stimuli, which makes them more familiar. He specifies (p. 268) that "thought may be molded by discussion with others with more or less experience, but always in an unstructured way."

In this review, we shall focus on two aspects of perceptual learning by examining data from *a priori* untrained subjects who

improved their performance by specific olfactory training (in the frame of an experiment) and from odor experts whose performance is the result of both learning and experience. These experts are mainly perfumers, oenologists, and sommeliers. Surprisingly, most behavioral studies dedicated to evaluating the performance of odor experts have examined wine experts¹. To the best of our knowledge, only three studies have been devoted to perfumers (Livermore and Laing, 1996; Gilbert et al., 1998; Zarzo and Stanton, 2009). Therefore, when we present expert performances, most of the studies described will concern wine professionals (oenologists and sommeliers). Interestingly, wine discrimination has been used as an example of perceptual learning since the end of the 19th century (James, 1890; Gibson, 1953; Gibson and Gibson, 1955). It is further important to emphasize that wine experts use not only their olfactory system but also their gustatory and trigeminal functions to form a unitary perceptual experience (Small and Prescott, 2005). Wine experts also employ visual perception when identifying a wine (Panghorn et al., 1963; Morrot et al., 2001).

ODOR SENSITIVITY

In the olfactory domain, the repeated presentation of an odor (within the perithreshold concentration range) in untrained subjects results in the lowering of thresholds and the enhancement of signal detection sensitivity measures (Engen, 1960; Doty et al., 1981; Rabin and Cain, 1986; Dalton et al., 2002). Similar results are observed for volatile substances such as androstene², for which an individual is conspicuously anosmic but is able to detect with training (Wysocki et al., 1989; Mainland et al., 2002). These data suggest that odor experts who are trained daily can acquire better olfactory sensitivity. However, surprisingly, when the performances of wine experts were compared with those of wine novices or controls, no difference in olfactory sensitivity was revealed for either wine-related components such as tannin or alcohol or non-wine-related components such as *n*-butyl-alcohol (Berg et al., 1955; Bende and Nordin, 1997; Parr et al., 2002; Brand and Brisson, 2012). Bende and Nordin (1997) explained that the non-superiority in detection of wine tasters was due to their professional inexperience with a detection task *per se*. It is also possible that these results were due to the inadequacy of the experimental procedures used in studies.

Several authors state that the plasticity that underpins the emergence of better detection following repeated exposure to odors originates in the central components of the olfactory system, although they do not rule a contribution from peripheral components (Rabin and Cain, 1986; Mainland et al., 2002). In this

context, repeated exposure to an odorant (e.g., androstene, amyl acetate, isovaleric acid, or phenyl ethyl alcohol) can increase olfactory sensitivity to the odorant in mice (Yee and Wysocki, 2001) and rats (Doty and Ferguson-Segall, 1989) and can also increase the sensitivity of the olfactory receptor cells to that odorant in genetically anosmic mice (Wang et al., 1993) and in salmon (Nevitt et al., 1994). Thus, these data provide evidence for stimulus-induced plasticity in sensory receptor cells and suggest that the ability of olfactory cells to exhibit plasticity may be related to their continual turnover (Wang et al., 1993; Huart et al., 2013).

ODOR DISCRIMINATION

Stimulus “differentiation” also represents an important mechanism of perceptual learning in which experience refines sensory perception through the differentiation of stimulus features, dimensions, or categories (Gibson, 1991; Goldstone, 1998; Schyns et al., 1998). In olfaction, the discrimination task usually consists of comparing two odors in order to determine if they are identical or not³. Since it has been claimed that an expert can distinguish as many as 10,000 or even 15,000 odors, not including mixtures (Wright, 1964, 1972), the ability to discriminate between odors could be considered as an area of competence of odor experts. Several studies have shown that wine or beer experts have better discrimination or memory abilities than novices (Walk, 1966; Owen and Machamer, 1979; Peron and Allen, 1988; Solomon, 1990; Bende and Nordin, 1997; Parr et al., 2002; Hughson and Boakes, 2009; Zucco et al., 2011). For instance, Bende and Nordin (1997) reported that sommeliers have greater abilities to discriminate odors of eugenol and citral in a mixture than untrained subjects, although they reported only occasionally experiencing these two odors in their profession. The authors claimed that perceptual learning in odor discrimination can be generalized to other odors as well. Peron and Allen (1988) also demonstrated that novice drinkers of beer improve their ability to discriminate beer flavors with experience.

Rather than evaluating discrimination abilities between two odors, some studies have aimed to determine the maximum number of components that an individual can distinguish within a mixture. Untrained subjects can distinguish only three or four components within a mixture (Laing and Francis, 1989; Schab and Cain, 1992). Using a trained panel of 10 women and an expert panel of 8 male professional perfumers and flavorists, Livermore and Laing (1996) observed that the number of components that experts can discriminate and identify is not higher than that of untrained subjects. Nevertheless, when mixtures of two and three components only were used, experts recorded significantly more hits and fewer false alarms⁴ than did trained non-experts. Livermore and Laing (1996) suggested that the inability

¹We identified approximately 50 studies devoted to wine expertise (without taking into account expertise of other types of alcohol such as beer or brandy). This number is not huge but is much higher than the three behavioral studies that have been devoted to perfumers. Whereas the number of perfumers in the world is approximately 500 (120 in France and Switzerland), the number of oenologists (without sommeliers) can be estimated at more than 150,000 (of which 9,500 live in France) in 44 wine-producing countries.

²Androstene is a pheromone that has been identified in pigs. Although this steroid is also found in sweat and urine of both human male and female, and that gender-specific differences in olfactory sensitivity to this odor have been demonstrated (see, e.g., Dalton et al., 2002), it has not yet been recognized as being a human pheromone. Androstadienone, that is a compound closely-related to androstene, has also been suggested to be a human pheromonal substance.

³Other types of discrimination tasks are used, such as the triangle test, in which three samples, two of which are identical, are presented to participants. The task consists of determining which stimulus is different (Amerine et al., 1965). Another task asks subjects to rank samples along a sensory dimension. In the case of wine, the sensory dimension can be attributes of odor (e.g., alcohol, fruit) or taste such as sugared or astringency (produced by tannin; Solomon, 1990).

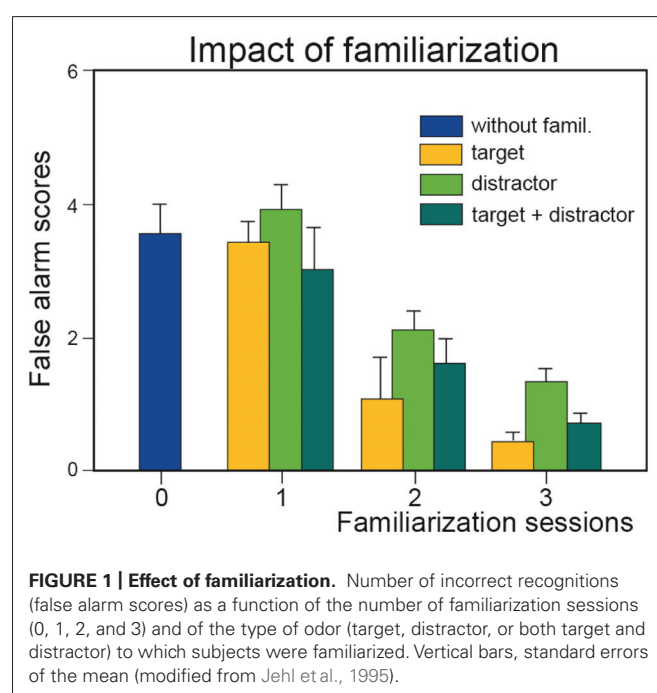
⁴In such a discrimination task, a hit is defined when the subject correctly identifies a component that is present; a false alarm is defined when the subject incorrectly identifies a component as being present.

of participants to discriminate more than three of four stimuli is a physiologically imposed limit that could be related to the overlap of the odorants' perceptual or cognitive representations. Thus, when odors are not sufficiently separated in multidimensional perceptual space, the addition of other odorants to the mixture can increase the chance of their representations overlapping, increasing the possibility of perceptual confusion and reducing the ability of the subjects to identify odors. Nevertheless, given that descriptions of wine by sommeliers are usually rich in vocabulary, Hughson and Boakes (2001) suggested that these experts might distinguish more components in a mixture than perfumers or flavorists.

ODOR MEMORY

A wide variety of tests are used to evaluate odor recognition memory (Doty, 1991). One test assesses short-term recognition memory and is similar to the discrimination procedure described above, except that a delay of a few seconds to several tens of seconds separates the two odors of a pair (Engen et al., 1973; Jehl et al., 1994). To our knowledge, only a single study with naïve subjects has investigated the impact of training on odor memory by passive exposure to stimuli (Jehl et al., 1995). The authors demonstrated that familiarization by repeated presentation of target or distractor odors improved discrimination performance by reducing the number of false alarms⁵, that is, incorrect recognition (Figure 1). More recently, Hughson and Boakes (2009) evaluated wine drinkers using a different procedure and demonstrated that experience can improve short-term wine recognition (4 min) by passive perceptual learning.

⁵In the short-term recognition task, the subject must indicate whether the two odors of a pair are identical or different. A hit is defined when the two odors are identical and are so declared by the subject. A false alarm is defined when the two odors are different but are declared as identical by the subject.



To investigate long-term odor recognition memory, the procedure typically consists of using a set of odors for inspection, followed by the presentation of a second set of odors, including equal numbers of previously presented odors (old) and new odors, in a later testing session (Walk and Johns, 1984). For each item, subjects then indicate whether they have previously smelt the odor or not. Using such a memory test, Rabin and Cain (1984) observed that recognition performances increased with odor familiarity rated at inspection, but they did not specifically examine the influence of repeated presentation of stimuli.

ODOR IDENTIFICATION

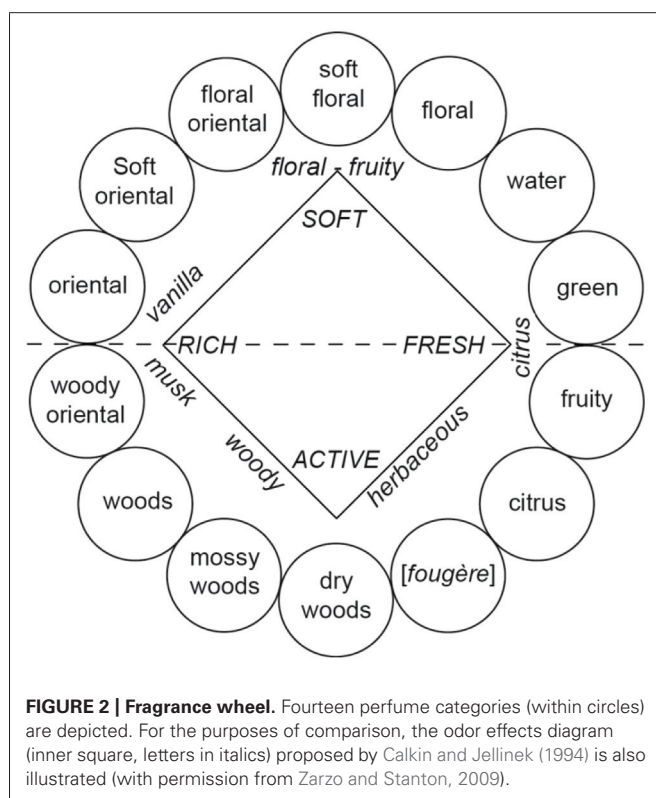
Smell is likely the most difficult sensory modality to verbalize (Wippich et al., 1989). Human beings possess an excellent odor detection and discrimination abilities but typically have great difficulty in identifying specific odorants (Richardson and Zucco, 1989). The fact that there are no specific terms to describe odor and that odors are identified in terms of idiosyncratic personal experience can explain this difficulty. It has been hypothesized that odor information processing shares some of the cortical resources used in language processing and that these two types of processing can interfere with each other (Lorig, 1999).

Correlating with these observations, the human ability to identify and to name⁶ odors is extremely limited (Engen, 1987; Richardson and Zucco, 1989). Estimates vary from approximately 6 to 22 odors when subjects are tested for the first time (Engen, 1960; Sumner, 1962; Desor and Beauchamp, 1974; Lawless and Engen, 1977; Cain, 1979). However, all investigations in naïve subjects have consistently shown that identification performance improves with practice (Desor and Beauchamp, 1974; Cain and Krause, 1979; Cain, 1982). This result is observed as well when subjects must use only labels generated during the first exposure as when they have the option to change labels (Cain, 1979).

IMPACT OF VERBALIZATION ON OLFACTORY PERFORMANCE

Cain (1979) suggested that experts such as perfumers, flavor chemists, food technologists, and wine tasters must verbalize their olfactory experiences and thus identify odors better than untrained persons. To facilitate the description of complex mixtures of stimuli and the classification of sensations, experts are trained to use descriptors of odors, aromas, and flavors. Accordingly, specific terminologies are employed to describe and classify perfumes (Figure 2; Zarzo and Stanton, 2009), wines (Noble et al., 1987), Brandies (Jolly and Hattingh, 2001), or certain alimentary products such as cereals or Cheddar cheese (Chambers and Smith, 1993; Roberts and Vickers, 1994; Drake et al., 2001). Correlatively, it is natural to observe that experts (e.g., trained panelists) better characterize or describe wines (Lawless, 1984; Solomon, 1990; Gawel, 1997; Solomon, 1997;

⁶In a typical multiple-choice identification test, the subject has a list of labels when the olfactory stimulus is presented. One of the labels is veridical (e.g., strawberry). A second label is an alternative name and evokes a similar odor (a near miss, such as raspberry). Other names are more distinct alternatives (far misses, such as tar). The number of names can vary from three to four to several dozen. In a naming test, only the odor is presented to the subject. This test is therefore more difficult than the multiple-choice test. The results can be analyzed in terms of response accuracy (veridical label, near and far misses; see, e.g., Rabin and Cain, 1984; Lyman and McDaniel, 1986).



Chollet and Valentin, 2000; Hughson and Boakes, 2001), beers (Clapperton and Piggott, 1979), fishes (Cardello et al., 1982), and perfumes (Lawless, 1988) than non-experts. Consistent with these data, perfumers (or wine professionals) are less prone to classify odors in terms of their hedonic quality than non-experts, suggesting that they are able to discern (or label) perceptual qualities not available to untrained individuals (Yoshida, 1964; Ballester et al., 2008). Chollet and Valentin (2000) suggested that the perceptual representation of wine is similar in experts and novices but the verbalization of this representation varies with the level of expertise. Experts use analytical terms, whereas non-experts use holistic terms (Schab, 1991; Chollet and Valentin, 2000). Gawel (1997) even hypothesized that superior sensorial knowledge in trained panelists not only leads to the search for descriptors but also facilitates the expectation of prototypical characters, which can result in a higher probability of the detection of components.

Discrimination and recognition memory performances of odors and aromas, as described above (see Odor Discrimination and Odor Memory), were evaluated in perceptual terms only. However, except for two studies in which the authors knowingly used unfamiliar odors (Jehl et al., 1994, 1995), semantic impact was likely largely present but not considered in these studies. In addition, it was demonstrated, in an experimental frame, that discrimination and memory performances can partly be improved by verbalization of the stimuli or the knowledge of their names. Such results have been observed in wine experts (Solomon, 1990; Melcher and Schooler, 1996) and in naïve subjects (Lawless and Engen, 1977; Rabin, 1988; Jehl et al., 1997). For instance, Rabin

(1988) reported that naïve subjects trained to label specific odors significantly enhanced their ability to discriminate them one day later. According to Rabin (1988, p. 539), “*endowing a layperson with a perfumer’s experience would make subtle mixture components more salient stimuli.*”

In short, it emerges from these data that perceptual (via passive exposure) and cognitive (label learning, development of classification schemas) changes accompany the development of wine expertise (Solomon, 1997; Hughson and Boakes, 2001, 2002; Zucco et al., 2011). However, if perceptual learning of wine, which depends on the frequency and diversity of exposure to stimuli, is rapid and passive, cognitive expertise (semantic) is slower and difficult to develop and requires many years of practice (Zucco et al., 2011). Similar changes are likely associated with the development of expertise in perfumers or flavorists (Jones, 1968; Schab and Cain, 1992). With time, the expert can then acquire perceptual abilities incredibly superior to that of an untrained person (Schab and Cain, 1992).

ODOR MENTAL IMAGERY

The review of the literature described above shows that it is difficult to propose a test to reveal the higher sensory capacities of odor experts compared to naïve subjects. Data are often conflicting, and it is difficult to decide what is sensory and what is semantic in these tasks. The mental imagery task can satisfy these requirements.

With regards to olfaction, the widespread assertion is that it is very difficult for the average person to mentally imagine odors, in contrast to our ability to mentally imagine images, sounds, or music (Stevenson and Case, 2005; Stevenson et al., 2007). Despite behavioral and psychophysical studies demonstrating the existence of odor imagery (Lyman and McDaniel, 1990; Algom and Cain, 1991; Algom et al., 1993; Carrasco and Ridout, 1993; Ahsen, 1995; Djordjevic et al., 2004a,b, 2005), several authors have even claimed that recalling physically absent odors is not possible (Engen, 1991; Crowder and Schab, 1995; Herz, 2000). However, odor experts do not appear to have difficulty in mentally smelling odors. When perfumers are questioned, they claim that they are quite able to do this and that these images provide the same sensations as the olfactory experiences evoked by odorous stimuli themselves. Gilbert et al. (1998) were the first to investigate olfactory imagery abilities in fragrance experts and to provide evidence that they are better than in non-expert controls. Importantly, they did not observe a difference between the visual mental imagery abilities of the expert and non-expert groups.

BRAIN REORGANIZATION WITH OLFACTORY PERFORMANCE

The Polish neuroscientist Jerzy Konorski (1948) is regarded as being the first to introduce the term neuroplasticity (also referred to as brain plasticity, cortical plasticity, or cortical re-mapping) to the scientific literature (Jancke, 2009). Konorski presented one of the earliest comprehensive theories of associative learning as a result of long-term neuronal plasticity and also proposed the idea that synapses strengthen with use. The advent of modern brain imaging methods has boosted the study of cortical plasticity in healthy human subjects in the last 20 years (Jancke, 2009). These techniques have enabled the investigation of functional as well as

structural plasticity⁷ in experts such as musicians or sportsmen. What about olfactory expertise?

FUNCTIONAL AND STRUCTURAL DATA IN NON-EXPERTS

A few recent studies suggest that, even in the absence of specific learning, everyday olfactory experience improves olfactory performance and simultaneously shapes olfactory brain regions in the average person (Buschhüter et al., 2008; Frasnelli et al., 2010; Seubert et al., 2013). For instance, the volumes of the olfactory bulb, orbitofrontal cortex (OFC), and insula are positively correlated with the composite measure of olfactory threshold, discrimination, and identification scores (Frasnelli et al., 2010). Moreover, to compensate for their lack of vision, it is well established that blind subjects develop enhanced abilities in the use of their remaining senses. Accordingly, Rombaux et al. (2010) observed that blind subjects have better olfactory performance than sighted control subjects and correlatively have higher olfactory bulb volumes. Congenital or early blind subjects also activate olfactory areas (amygdala, OFC, hippocampus) and occipital areas more strongly than sighted control subjects during an olfactory task (Kupers et al., 2011; Renier et al., 2013), providing evidence that blind individuals undergo adaptive neuroplastic changes.

Other studies demonstrate that changes in brain activity can be observed in healthy control subjects after training. Li et al. (2008) demonstrated that odor aversive learning enhances the perceptual discrimination of initially indistinguishable odor enantiomers and that these results parallel the spatial divergence of ensemble activity patterns in the primary olfactory cortex (piriform cortex). These results indicate that aversive learning updates odor quality representations in the piriform cortex or, in other terms, emphasizes a spatial reorganization of odor coding. The same team also demonstrated that prolonged exposure (3.5 min) to a floral-smelling odorant is sufficient to enhance perceptual differentiation of novel odorants that are related in odor quality or

functional groups (Figure 3; Li et al., 2006). This finding indicates that subjects become floral “experts.” This effect is paralleled by increased responses in both the posterior piriform cortex and the medial OFC. The authors of this older work speculated that this learning-induced plasticity could reflect two neuronal mechanisms: an enlargement of cortical receptive fields that results in the recruitment of more neurons (spatial summation), or, alternatively, a synchronization of neuronal activity (temporal summation; Gilbert et al., 2001).

The results of Li et al. (2006) are echoed by electrophysiological data reported by Wilson (2000, 2003) using anesthetized rats. The authors suggested that perceptual learning via prolonged odorant exposure (habituation) can modify odor-evoked activity in the piriform cortex independently of the responses in the olfactory bulb. These data suggest that adequate sensory experience favors the formation of novel odor representations in the piriform cortex, which could promote olfactory differentiation at both the behavioral (Cleland et al., 2002; Fletcher and Wilson, 2002; Johnson et al., 2002) and neural (Wilson, 2000, 2003) levels.

FUNCTIONAL AND STRUCTURAL DATA IN ODOR EXPERTS

The first study to investigate brain changes related to odor-taste expertise was reported in 2005. Castrìota-Scanderbeg et al. (2005) found that, in contrast to naïve drinkers of wine, who activate the primary gustatory cortex and brain areas implicated in emotional processing (e.g., the amygdala), sommeliers activate more brain regions involved in high-level cognitive processes such as working memory and selection of behavioral strategies (the dorsolateral prefrontal cortex) when they taste wine than when they taste glucose.

The second study was performed in perfumers (Plailly et al., 2012). The authors postulated that, in contrast to laymen, perfumers learn to form olfactory sensory representations through daily practice and extensive training. Because they claim to have the ability to produce perceptual images of smells in the total absence of odorants, we estimated that the ability to form odor mental images is a crucial component of a perfumer’s

⁷The concept of “functional brain plasticity” refers to modifications of brain activity, whereas “structural brain plasticity” refers to changes at the anatomical level.

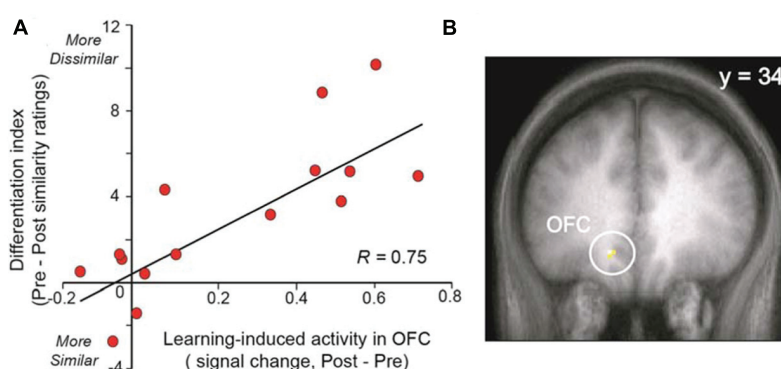
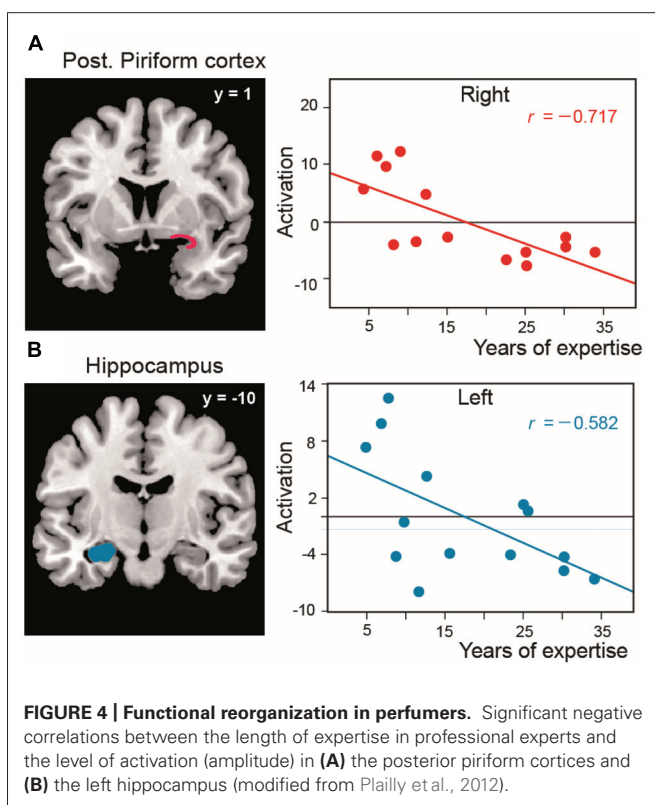


FIGURE 3 | Experience-induced neural plasticity in the OFC predicts olfactory perceptual learning. (A) The scatterplot demonstrates a strong correlation between the level of learning-induced OFC signal and the behavioral magnitude of

perceptual learning. **(B)** Activation is superimposed on a mean T1-weighted coronal section and displays the area in OFC exhibiting this correlation. OFC, orbitofrontal cortex (modified with permission from Li et al., 2006).



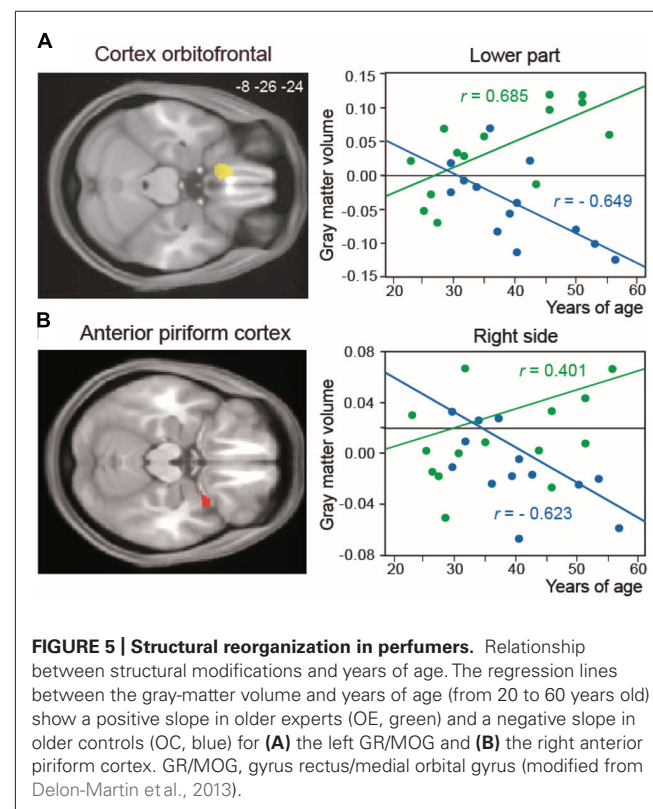
expertise (Royet et al., 2013). Finally, as for other sensory modalities (Kosslyn et al., 2001), we hypothesized that similar neural networks are activated during mental imagery and the actual perception of odorous sensory stimuli.

As in two studies performed in untrained subjects (Djordjevic et al., 2005; Bensafi et al., 2007), we observed that the piriform cortex is activated when perfumers mentally imagine odors. We further revealed that, during the creation of mental images of odors, expertise influences not only this primary olfactory area but also the OFC and the hippocampus, regions that are involved in memory and the formation of complex sensory associations, respectively. In these areas, the magnitude of activation was negatively correlated with experience: the greater the level of expertise, the lower the activation of these key regions (Figure 4). We explained these results in terms of improvements of perceptual capacity and, consequently, gains in performance. Perfumers require less effort to mentally imagine odors than novices. The evocation of mental images is more spontaneous, almost instantaneous, and do not need to rely on high-level cognitive processes to gather information. These abilities, acquired with time and experience, are essential for perfumers because they allow them to devote all of their cognitive resources to the artistic activity that is the creation of novel fragrances.

Many studies have shown brain anatomical modifications as a result of learning and training. In experts with enhanced visual, auditory, or motor skills, such as musicians and athletes, greater performances are associated with structural brain changes in modality-specific brain areas. In olfaction, studies

indicating structural modifications have only been performed in patients suffering from anosmia, hyposmia, or neurological disease (e.g., Abolmaali et al., 2002; Mueller et al., 2005; Rupp et al., 2005; Rombaux et al., 2006, 2009a,b; Wattendorf et al., 2009; Bitter et al., 2010). Therefore, these studies focus on alterations of olfactory processes associated with atrophy in olfactory-related areas. Recently, we studied structural modifications in the brains of perfumers (Delon-Martin et al., 2013). Using voxel-based morphometry and all possible methodological improvements to reduce false positives, we detected an increase in gray-matter volume in the bilateral gyrus rectus/medial orbital gyrus (GR/MOG), an orbitofrontal area that surrounds the olfactory sulcus, in perfumers. In addition, the gray-matter volumes in the anterior piriform cortex and left GR/MOG were positively correlated with experience in professional perfumers but negatively correlated with age in control subjects (Figure 5), suggesting that training counteracts the effects of aging.

Our data are the first to demonstrate the functional and structural impact of long-term odor training. What characterizes odor experts compared with other types of experts? Professional musicians practice several hours a day; their practice begins early in life and continues intensively throughout their lives. Sportsmen such as gymnasts or swimmers also begin early in life, but their careers end more rapidly than those of musicians, at approximately 30–35 years of age, when their physical performance does not allow them to be competitive. In contrast to musicians and sportsmen, odor experts such as perfumers and flavorists begin their training only in early adulthood, at the beginning of their



working life or when they join a specialized school. They then live in an enriched olfactory environment in which they learn to characterize and recognize numerous stimuli daily and to learn to discriminate minute differences between odors. They can continue their training into old age. Olfactory performance is usually reported to decrease with age in the layman (e.g., Doty et al., 1984; Stevens et al., 1990; Murphy et al., 1991), and these deficits are partly due to both degenerative processes within the olfactory epithelium (Doty et al., 1984; Welge-Lussen, 2009) and changes in central olfactory structures (e.g., Tomlinson and Henderson, 1976). However, our functional and structural data demonstrate that perfumers can improve their performance throughout their lives and that intensive olfactory training can also counteract the effects of age. The volume of several brain regions involved in odor processing increases in perfumers but decreases in laymen. Thus, the metaphor “*use it or lose it*” used by Jancke (2009, p. 535) in reference to brain plasticity can also be applied to the olfactory modality. Furthermore, even if a peripheral dysfunction is observed in elderly odor experts, our findings further suggest that elderly perfumers would still be able to mentally imagine perfumes, just as deaf professional musicians are still able to continue to compose and conduct by mentally imagining music.

NEURONAL AND CELLULAR MECHANISMS RELATED TO OLFACTORY LEARNING

In the frame of our functional study in which perfumers were asked to generate mental images of odors (Plailly et al., 2012), a decrease in the amplitude of brain activation with the level of expertise could be due to greater selectivity of neurons resulting from the decorrelation of neuronal activity (Gilbert et al., 2001). Similar mechanisms have been observed in the antennal lobe of honeybees that are trained on one odorant. The sensorial representation of that odorant becomes smaller, more compact, and non-overlapping with representations of other odorants (Faber et al., 1999). This effect has also been observed in rats that are trained to discriminate highly overlapping odorous mixtures (Chapuis and Wilson, 2012).

The nature of the cellular events that underlie structural changes in the human brain is still unknown (May, 2011), although it is widely assumed that gray matter loss in neurodegeneration corresponds to neural loss (Baron et al., 2001; Thieben et al., 2002). Several mechanisms have been proposed to explain increases in gray matter: neurogenesis, gliogenesis, synaptogenesis, and vascular changes (Figure 6; Zatorre et al., 2012). We will discuss only the two main mechanisms related to neuronal activity-dependent changes in gray matter.

First, gray matter increases can be explained by fast morphological changes in the intracortical axonal architecture, including the formation of new connections by dendritic spine growth (i.e., synaptogenesis) and changes in the strength of existing connections (Trachtenberg et al., 2002). These changes have been implicated in experience-related morphological modifications in the rat hippocampus (Moser et al., 1994; Geinisman et al., 2000; O'Malley et al., 2000) and have been suggested as a mechanism (long-term potentiation) underlying long-term memory (Bliss and Collingridge, 1993; Luscher et al., 2000). A 3-day

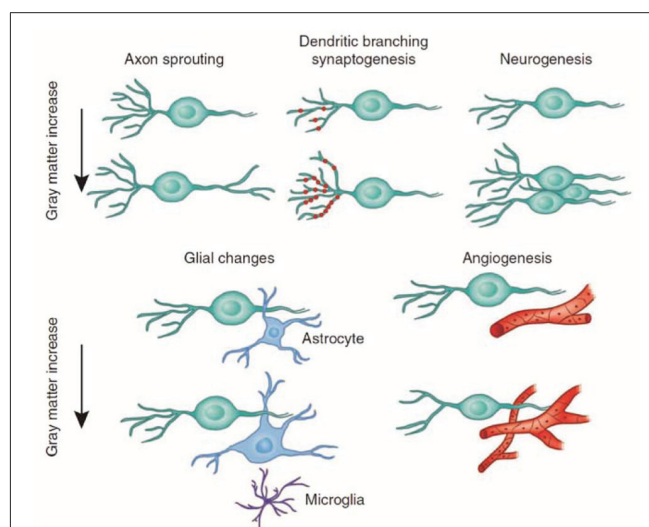


FIGURE 6 | Candidate cellular mechanisms for gray matter plasticity.

Cellular events in gray matter regions underlying changes detected by magnetic resonance imaging during learning include axon sprouting, dendritic branching, and synaptogenesis, neurogenesis, changes in glial number and morphology, and angiogenesis (image courtesy of Marina Corral; modified with permission from Zatorre et al., 2012).

olfactory learning in rats is accompanied by a dendritic spine density increase (15%) along apical dendrites of pyramidal neurons in the piriform cortex, suggesting an increased number of excitatory synapses (Knafo et al., 2001). As activity-induced dendritic morphogenesis in the hippocampus can occur within tens of minutes (Maletic-Savatic et al., 1999), the perceptual learning observed by Li et al. (2006) could be associated with such modifications.

Second, gray matter increases can be related to slow mechanisms, such as adult neurogenesis, which has been reported in the olfactory bulbs of rodents and primates, including humans (Bonfanti and Peretto, 2011; Curtis et al., 2011; Ming and Song, 2011; Huart et al., 2013; Lazarov and Marr, 2013). Although the functional impact of the addition of new olfactory neurons to mature circuits remains an outstanding question, many recent investigations have highlighted the role of network activity in shaping ongoing neurogenesis and, in turn, how the integration of new neurons refines pre-existing network functions and, consequently, olfactory behavior. To date, olfactory adult neurogenesis was associated with an improvement in short-term olfactory memory when mice were exposed daily to a novel but not familiar enriched olfactory environment (Rochefort et al., 2002; Bovetti et al., 2009; Veyrac et al., 2009). It was also demonstrated that olfactory perceptual learning both increases and requires adult neurogenesis (Moreno et al., 2009). Interestingly, constitutive neurogenesis has been described in the adult piriform cortex in several mammalian species (Bernier et al., 2002; Shapiro et al., 2007). Here, we suggest that the gray matter volume increase in the piriform cortex of perfumers could result from a fast remodeling of the intracortical neuronal network, but genesis of new neurons in this brain area cannot be excluded.

CONCLUSION

This review of the literature presents the findings of studies in which odor experts were subjects. In contrast to other domains of expertise, odor expertise has been rarely studied (Ericsson and Lehmann, 1996; Vicente and Wang, 1998; De Beni et al., 2007). In 1998, Vicente and Wang wrote that there were at least 51 studies of the effects of expertise in at least 19 different domains, including music (e.g., piano), sport (e.g., skating, baseball), games (e.g., bridge, go, chess), computer programming, medical diagnosis, maps, algebra, and circuit diagrams. The model of expertise research is the chess player because experts can reach very high levels of competence and the ability of participants is measurable and can be rated in a laboratory (De Beni et al., 2007). In all cases, studies of expertise emphasize the role of long-term working memory on performance (Ericsson and Kintsch, 1995) and highlight that “*memory recall performance on meaningful stimuli has almost always been found to be correlated with domain expertise*” (Vicente, 1988; Vicente and Wang, 1998, p. 33).

The extremely high performance of experts begs the fundamental question of whether their faculties are innate or acquired with training. In 1869, Francis Galton claimed that, because the limits on height and body size are genetically determined, innate mechanisms must also determine mental capacities (see Galton, 1979). Ericsson and Lehmann (1996) suggested that the influence of innate, domain-specific basic capacities (talent) on expert performance is small, possibly even negligible. However, more recent studies indicate that characteristics that distinguish experts from naïve subjects are mainly the result of adaptation. High expertise is typically associated with prolonged and maintained practice lasting many years and involving daily exercises (De Beni et al., 2007). The apparent emergence of early talent then depends on factors “*such as motivation, parental support, and access to the best training environments and teachers*” (Ericsson et al., 2009, p. 199).

In the context of odor experts, it is likely that expertise is acquired with training and experience rather than acquired innately, thus confirming a previous report that the notable nose is bred rather than born (Bedichek, 1960, p. 61; Engen, 1982, p. 5). Our work in cerebral imaging has led us to the same conclusions. Olfactory mental imagery capacities develop with practice and do not result from innate skill (Plailly et al., 2012). The structural modifications observed in the brain after intensive practice of an activity are not stable and rapidly disappear when this activity stops (Jancke, 2009). However, an exception that deserves to be noted is the case of synesthetes, who possess faculties to perceive a given sensory stimulus via another or several other sensory modalities. Synesthesia is a rare phenomenon that can have a genetic origin, which could explain the exceptional performances of experts such as mental calculators. Although relatively less frequent, examples of synesthesia involving olfactory sensation have been described in the literature (Day, 2005).

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) and the LABEX Cortex (NR-11-LABX-0042) of Université de Lyon within the program “*Investissements*

d’Avenir” (ANR-11-IDEX-0007) operated by the French National Research Agency (ANR). Alexandra Veyrac was funded by LABEX Cortex.

REFERENCES

- Abolmaali, N. D., Hietschold, V., Vogl, T. J., Huttenbrink, K. B., and Hummel, T. (2002). MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. *Am. J. Neuroradiol.* 23, 157–164.
- Ahsen, A. (1995). Self-report questionnaires: new directions for imagery research. *J. Ment. Imag.* 19, 107–123.
- Algom, D., and Cain, W. S. (1991). Remembered odors and mental mixtures: tapping reservoirs of olfactory knowledge. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 17, 1104–1119. doi: 10.1037/0096-1523.17.4.1104
- Algom, D., Marks, L. E., and Cain, W. S. (1993). Memory psychophysics for chemosensation: perceptual and mental mixtures of odor and taste. *Chem. Senses* 18, 151–160. doi: 10.1093/chemse/18.2.151
- Amerine, M., Panghorn, R., and Roessler, E. (1965). *Principles of Sensory Evaluation of Food*. New York: Academy Press.
- Ballester, J., Patris, B., Symonau, R., and Valentin, D. (2008). Conceptual vs. perceptual wine spaces: does expertise matter? *Food Qual. Pref.* 19, 267–276. doi: 10.1016/j.foodqual.2007.08.001
- Baron, J. C., Chetelat, G., Desgranges, B., Percey, G., Landeau, B., De La Sayette, V., et al. (2001). In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer’s disease. *Neuroimage* 14, 298–309. doi: 10.1006/nimg.2001.0848
- Bedichek, R. (1960). *The Sense of Smell*. New York: Doubleday.
- Bende, M., and Nordin, S. (1997). Perceptual learning in olfaction: professional wine tasters versus controls. *Physiol. Behav.* 62, 1065–1070. doi: 10.1016/S0031-9384(97)00251-5
- Bensafi, M., Sobel, N., and Khan, R. M. (2007). Hedonic-specific activity in piriform cortex during odor imagery mimics that during odor perception. *J. Neurophysiol.* 98, 3254–3262. doi: 10.1152/jn.00349.2007
- Berg, H., Filippello, F., Hinreiner, E., and Webb, A. (1955). Evaluation of thresholds and minimum difference concentrations for various constituents of wine. *Food Technol.* 9, 23–26.
- Bernier, P. J., Bedard, A., Vinet, J., Levesque, M., and Parent, A. (2002). Newly generated neurons in the amygdala and adjoining cortex of adult primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 11464–11469. doi: 10.1073/pnas.172403999
- Bitter, T., Bruderle, J., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Gaser, C., and Guntinas-Lichius, O. (2010). Gray and white matter reduction in hyposmic subjects – a voxel-based morphometry study. *Brain Res.* 1347, 42–47. doi: 10.1016/j.brainres.2010.06.003
- Bliss, T. V., and Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361, 31–39. doi: 10.1038/361031a0
- Bonfanti, L., and Peretto, P. (2011). Adult neurogenesis in mammals – a theme with many variations. *Eur. J. Neurosci.* 34, 930–950. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07832.x
- Bovetti, S., Veyrac, A., Peretto, P., Fasolo, A., and De Marchis, S. (2009). Olfactory enrichment influences adult neurogenesis modulating GAD67 and plasticity-related molecules expression in newborn cells of the olfactory bulb. *PLoS ONE* 4:e6359. doi: 10.1371/journal.pone.0006359
- Brand, G., and Brisson, R. (2012). Lateralisation in wine olfactory threshold detection: comparison between experts and novices. *Laterality* 17, 583–596. doi: 10.1080/1357650X.2011.595955
- Buschhüter, D., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Witt, M., Abolmaali, N. D., et al. (2008). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage* 42, 498–502. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.05.004
- Cain, W. S. (1979). To know with the nose: keys to odor identification. *Science* 203, 467–470. doi: 10.1126/science.760202
- Cain, W. S. (1982). Odor identification by males and females: predictions vs. performance. *Chem. Senses* 7, 129–142. doi: 10.1093/chemse/7.2.129
- Cain, W. S., and Krause, R. J. (1979). Olfactory testing: rules for odor identification. *Neurol. Res.* 1, 1–9.
- Calkin, R. R., and Jellinek, J. S. (1994). *Perfumery: Practice and Principles*, 1st Edn. New York: Wiley.
- Cardello, A. V., Mealler, O., Kapsalis, J. G., Segars, R. A., Sawyer, F. M., Murphy, C., et al. (1982). Perception of texture by trained and consumer panels. *J. Food Sci.* 47, 1186–1197. doi: 10.1111/j.1365-2621.1982.tb07646.x

- Carrasco, M., and Ridout, J. B. (1993). Olfactory perception and olfactory imagery: a multidimensional analysis. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 19, 287–301. doi: 10.1037/0096-1523.19.2.287
- Castriota-Scanderbeg, A., Hagberg, G. E., Cerasa, A., Comitteri, G., Galati, G., Patria, F., et al. (2005). The appreciation of wine by sommeliers: a functional magnetic resonance study of sensory integration. *Neuroimage* 25, 570–578. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.11.045
- Chambers, E., and Smith, E. A. (1993). Effects of testing experience on performance of trained sensory panelists. *J. Sens. Stud.* 8, 155–166. doi: 10.1111/j.1745-459X.1993.tb00210.x
- Chapuis, J., and Wilson, D. A. (2012). Bidirectional plasticity of cortical pattern recognition and behavioral sensory acuity. *Nat. Neurosci.* 15, 155–161. doi: 10.1038/nn.2966
- Chollet, S., and Valentin, D. (2000). Le degré d'expertise a-t-il une influence sur la perception olfactive? Quelques éléments de réponse dans le domaine du vin. *Ann. Psychol.* 100, 11–36. doi: 10.3406/psy.2000.28625
- Clapperton, J. F., and Piggott, J. R. (1979). Flavour characterization by trained and untrained assessors. *J. Inst. Brew.* 85, 275–277. doi: 10.1002/j.2050-0416.1979.tb03922.x
- Cleland, T. A., Morse, A., Yue, E. L., and Linster, C. (2002). Behavioral models of odor similarity. *Behav. Neurosci.* 116, 222–231. doi: 10.1037/0735-7044.116.2.222
- Crowder, R. G., and Schab, F. R. (1995). "Imagery for odors," in *Memory for Odors*, eds R. G. Crowder and F. R. Schab (Hillsdale, NJ: Erlbaum), 93–107.
- Curtis, M. A., Kam, M., and Faull, R. L. (2011). Neurogenesis in humans. *Eur. J. Neurosci.* 33, 1170–1174. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07616.x
- Dalton, P., Doolittle, N., and Breslin, P. A. (2002). Gender-specific induction of enhanced sensitivity to odors. *Nat. Neurosci.* 5, 199–200. doi: 10.1038/nn803
- Day, S. (2005). "Some demographic and socio-cultural aspects of synesthesia," in *Synesthesia*, eds L. C. Robertson and N. Sagiv (Oxford: University Press), 11–33.
- De Beni, R., Cornoldi, C., Larsson, M., Magnussen, S., and Rönnerberg, J. (2007). "Memory experts: visual learning, wine tasting, orienteering and speech-reading," in *Everyday Memory*, eds T. Helstrup and S. Magnussen (Hove: Psychological Press), 201–227.
- Delon-Martin, C., Plailly, J., Fonlupt, P., Veyrac, A., and Royet, J. P. (2013). Perfumers' expertise induces structural reorganization in olfactory brain regions. *Neuroimage* 68C, 55–62. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.044
- Desor, J. A., and Beauchamp, G. K. (1974). The human capacity to transmit olfactory information. *Percept. Psychophys.* 16, 551–556. doi: 10.3758/BF03198586
- Djordjevic, J., Zatorre, R. J., and Jones-Gotman, M. (2004a). Effects of perceived and imagined odors on taste detection. *Chem. Senses* 29, 199–208. doi: 10.1093/chemse/bjh022
- Djordjevic, J., Zatorre, R. J., Petrides, M., and Jones-Gotman, M. (2004b). The mind's nose: effects of odor and visual imagery on odor detection. *Psychol. Sci.* 15, 143–148. doi: 10.1111/j.0956-7976.2004.01503001.x
- Djordjevic, J., Zatorre, R. J., Petrides, M., Boyle, J. A., and Jones-Gotman, M. (2005). Functional neuroimaging of odor imagery. *Neuroimage* 24, 791–801. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.09.035
- Doty, R. L. (1991). "Psychophysical measurement of odor perception in humans," in *The Human Sense of Smell*, eds D. G. Laing, R. L. Doty, and W. Breipohl. (Berlin: Springer-Verlag), 95–134.
- Doty, R. L., and Ferguson-Segall, M. (1989). Influence of adult castration on the olfactory sensitivity of the male rat: a signal detection analysis. *Behav. Neurosci.* 103, 691–694. doi: 10.1037/0735-7044.103.3.691
- Doty, R. L., Shaman, P., Applebaum, S. L., Giberson, R., Sikorski, L., and Rosenberg, L. (1984). Smell identification ability: changes with age. *Science* 226, 1441–1443. doi: 10.1126/science.6505700
- Doty, R. L., Snyder, P. J., Huggins, G. R., and Lowry, L. D. (1981). Endocrine, cardiovascular, and psychological correlated of olfactory sensitivity changes during the human menstrual cycle. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 95, 45–60. doi: 10.1037/h0077755
- Drake, M. A., McIngvale, S. C., Cadwallader, K. R., and Civile, G. V. (2001). Development of a descriptive language for Cheddar cheese. *J. Food Sci.* 66, 1422–1427. doi: 10.1111/j.1365-2621.2001.tb15225.x
- Engen, T. (1960). Effect of practice and instruction on olfactory thresholds. *Percept. Motor Skills* 10, 195–198. doi: 10.2466/pms.1960.10.3.195
- Engen, T. (1982). *The Perception of Odors*. New York: Academic Press.
- Engen, T. (1987). Remembering odors and their names. *Am. Scientist* 75, 497–503.
- Engen, T. (1991). *Odor Sensation and Memory*. New York: Praeger.
- Engen, T., Kuisma, J. E., and Eimas, P. D. (1973). Short-term memory of odors. *J. Exp. Psychol.* 99, 222–225. doi: 10.1037/h0034645
- Ericsson, K. A., and Kintsch, W. (1995). Long-term working memory. *Psychol. Rev.* 102, 211–245. doi: 10.1037/0033-295X.102.2.211
- Ericsson, K. A., and Lehmann, A. C. (1996). Expert and exceptional performance: evidence of maximal adaptation to task constraints. *Annu. Rev. Psychol.* 47, 273–305. doi: 10.1146/annurev.psych.47.1.273
- Ericsson, K. A., Nandagopal, K., and Roring, R. W. (2009). Toward a science of exceptional achievement: attaining superior performance through deliberate practice. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1172, 199–217. doi: 10.1196/annals.1393.001
- Faber, T., Joerges, J., and Menzel, R. (1999). Associative learning modifies neural representations of odors in the insect brain. *Nat. Neurosci.* 2, 74–78. doi: 10.1038/4576
- Fahle, M., and Poggio, T. (2002). *Perceptual Learning*. Cambridge MA: MIT Press.
- Fletcher, M. L., and Wilson, D. A. (2002). Experience modifies olfactory acuity: acetylcholine-dependent learning decreases behavioral generalization between similar odorants. *J. Neurosci.* 22, RC201.
- Frasnelli, J., Lundstrom, J. N., Boyle, J. A., Djordjevic, J., Zatorre, R. J., and Jones-Gotman, M. (2010). Neuroanatomical correlates of olfactory performance. *Exp. Brain Res.* 201, 1–11. doi: 10.1007/s00221-009-1999-7
- Galton, F. (1979). *Hereditary Genius: An Inquiry into its Laws and Consequences (First published in 1869)*. London: Friedman.
- Gawel, R. (1997). The use of language by trained and untrained experienced wine tasters. *J. Sens. Stud.* 12, 267–284. doi: 10.1111/j.1745-459X.1997.tb00067.x
- Geinisman, Y., Disterhoft, J. F., Gundersen, H. J., McEchron, M. D., Persina, I. S., Power, J. M., et al. (2000). Remodeling of hippocampal synapses after hippocampus-dependent associative learning. *J. Comp. Neurol.* 417, 49–59. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(20000131)417:1<49::AID-CNE4>3.0.CO;2-3
- Gibson, E. J. (1953). Improvement in perceptual judgments as a function of controlled practice or training. *Psychol. Bull.* 50, 401–431. doi: 10.1037/h0055517
- Gibson, E. J. (1991). *An Odyssey in Learning and Perception*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Gibson, J. J., and Gibson, E. J. (1955). Perceptual learning: differentiation or enrichment? *Psychol. Rev.* 62, 32–41. doi: 10.1037/h0048826
- Gilbert, A. N., Crouch, M., and Kemp, S. E. (1998). Olfactory and visual mental imagery. *J. Ment. Imag.* 22, 137–146.
- Gilbert, C. D., Sigman, M., and Crist, R. E. (2001). The neural basis of perceptual learning. *Neuron* 31, 681–697. doi: 10.1016/S0896-6273(01)00424-X
- Goldstone, R. L. (1998). Perceptual learning. *Annu. Rev. Psychol.* 49, 585–612. doi: 10.1146/annurev.psych.49.1.585
- Herz, R. S. (2000). Verbal coding in olfactory versus nonolfactory cognition. *Mem. Cogn.* 28, 957–964. doi: 10.3758/BF03209343
- Huat, C., Rombaux, P., and Hummel, T. (2013). Plasticity of the human olfactory system: the olfactory bulb. *Molecules* 18, 11586–11600. doi: 10.3390/molecules180911586
- Hughson, A. L., and Boakes, R. A. (2001). Perceptual and cognitive aspects of wine expertise. *Aust. J. Psychol.* 53, 103–108. doi: 10.1080/00049530108255130
- Hughson, A. L., and Boakes, R. A. (2002). The knowing nose: the role of knowledge in wine expertise. *Food Qual. Pref.* 13, 463–472. doi: 10.1016/S0950-3293(02)00051-4
- Hughson, A. L., and Boakes, R. A. (2009). Passive perceptual learning in relation to wine: short-term recognition and verbal description. *Q. J. Exp. Psychol. (Hove)* 62, 1–8. doi: 10.1080/17470210802214890
- James, W. (1890). *The Principles of Psychology*. New York: Holt.
- Jancke, L. (2009). The plastic human brain. *Restor. Neurol. Neurosci.* 27, 521–538. doi: 10.3233/RNN-2009-0519
- Jehl, C., Royet, J. P., and Holley, A. (1994). Very short term recognition memory for odors. *Percept. Psychophys.* 56, 658–668. doi: 10.3758/BF03208359
- Jehl, C., Royet, J. P., and Holley, A. (1995). Odor discrimination and recognition memory as a function of familiarization. *Percept. Psychophys.* 57, 1002–1011. doi: 10.3758/BF03205459

- Jehl, C., Royet, J. P., and Holley, A. (1997). Role of verbal encoding in short- and long-term odor recognition. *Percept. Psychophys.* 59, 100–110. doi: 10.3758/BF03206852
- Johnson, B. A., Ho, S. L., Xu, Z., Yihan, J. S., Yip, S., Hingco, E. E., et al. (2002). Functional mapping of the rat olfactory bulb using diverse odorants reveals modular responses to functional groups and hydrocarbon structural features. *J. Comp. Neurol.* 449, 180–194. doi: 10.1002/cne.10284
- Jolly, N. P., and Hattingh, S. (2001). A Brandy Aroma Wheel for South African brandy. *S. Afr. J. Enol. Vitic.* 22, 1–6.
- Jones, F. N. (1968). "Information content of olfactory quality," in *Theories of Odors and Odor Measurement*, ed. N. Tanayloac (Bebek: Robert College Center), 297.
- Keller, H. (1908a). "Sense and Sensibility," in *The Century Magazine*, New York: The Century Company.
- Keller, H. (1908b). "Sense of Sensibility," in *The Century Magazine*, New York: The Century Company.
- Knafo, S., Grossman, Y., Barkai, E., and Benshalom, G. (2001). Olfactory learning is associated with increased spine density along apical dendrites of pyramidal neurons in the rat piriform cortex. *Eur. J. Neurosci.* 13, 633–638. doi: 10.1046/j.1460-9568.2001.01422.x
- Konorski, J. (1948). *Conditioned reflexes and neuron organization*. Cambridge, MA: Cambridge University Press.
- Kosslyn, S. M., Ganis, G., and Thompson, W. L. (2001). Neural foundations of imagery. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 635–642. doi: 10.1038/35090055
- Kupers, R., Beaulieu-Lefebvre, M., Schneider, F. C., Kassuba, T., Paulson, O. B., Siebner, H. R., et al. (2011). Neural correlates of olfactory processing in congenital blindness. *Neuropsychologia* 49, 2037–2044. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.033
- Laing, D. G., and Francis, G. W. (1989). The capacity of humans to identify odors in mixtures. *Physiol. Behav.* 46, 809–814. doi: 10.1016/0031-9384(89)90041-3
- Lawless, H., and Engen, T. (1977). Associations to odors: interference, mnemonics, and verbal labeling. *J. Exp. Psychol. Hum. Learn.* 3, 52–59. doi: 10.1037/0278-7393.3.1.52
- Lawless, H. T. (1984). Flavor description of white wine by "expert" and nonexpert wine consumers. *J. Food Sci.* 49, 120–123. doi: 10.1111/j.1365-2621.1984.tb13686.x
- Lawless, H. T. (1988). "Odour description and odour classification revisited," in *Food Acceptability*, ed. D. M. H. Thompson (London: Elsevier Applied Science), 27–40.
- Lazarov, O., and Marr, R. A. (2013). Of mice and men: neurogenesis, cognition and Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 5:43. doi: 10.3389/fnagi.2013.00043
- Li, W., Howard, J. D., Parrish, T. B., and Gottfried, J. A. (2008). Aversive learning enhances perceptual and cortical discrimination of indiscriminable odor cues. *Science* 319, 1842–1845. doi: 10.1126/science.1152837
- Li, W., Luxenberg, E., Parrish, T., and Gottfried, J. A. (2006). Learning to smell the roses: experience-dependent neural plasticity in human piriform and orbitofrontal cortices. *Neuron* 52, 1097–1108. doi: 10.1016/j.neuron.2006.10.026
- Livermore, A., and Laing, D. G. (1996). Influence of training and experience on the perception of multicomponent odor mixtures. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 22, 267–277. doi: 10.1037/0096-1523.22.2.267
- Lorig, T. S. (1999). On the similarity of odor and language perception. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 23, 391–408. doi: 10.1016/S0149-7634(98)00041-4
- Luscher, C., Nicoll, R. A., Malenka, R. C., and Muller, D. (2000). Synaptic plasticity and dynamic modulation of the postsynaptic membrane. *Nat. Neurosci.* 3, 545–550. doi: 10.1038/75714
- Lyman, B. J., and McDaniel, M. A. (1986). Effects of encoding strategy on long-term memory for odors. *Q. J. Exp. Psychol.* 38, 753–765. doi: 10.1080/14640748608401624
- Lyman, B. J., and McDaniel, M. A. (1990). Memory for odors and odor names: modalities of elaborating and imagery. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 16, 656–664. doi: 10.1037/0278-7393.16.4.656
- Mainland, J. D., Bremner, E. A., Young, N., Johnson, B. N., Khan, R. M., Bensafi, M., et al. (2002). Olfactory plasticity: one nostril knows what the other learns. *Nature* 419, 802. doi: 10.1038/419802a
- Maletic-Savatic, M., Malinow, R., and Svoboda, K. (1999). Rapid dendritic morphogenesis in CA1 hippocampal dendrites induced by synaptic activity. *Science* 283, 1923–1927. doi: 10.1126/science.283.5409.1923
- May, A. (2011). Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 15, 475–482. doi: 10.1016/j.tics.2011.08.002
- Melcher, J. M., and Schooler, J. W. (1996). The misremembrance of wines past: verbal and perceptual expertise differentially mediate verbal overshadowing of taste memory. *J. Mem. Lang.* 35, 231–245. doi: 10.1006/jmla.1996.0013
- Ming, G. L., and Song, H. (2011). Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron* 70, 687–702. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.001
- Moreno, M. M., Linster, C., Escanilla, O., Sacquet, J., Didier, A., and Mandairon, N. (2009). Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 17980–17985. doi: 10.1073/pnas.0907063106
- Morrot, G., Brochet, F., and Dubourdieu, D. (2001). The color of odors. *Brain Lang.* 79, 309–320. doi: 10.1006/brln.2001.2493
- Moser, M. B., Trommald, M., and Andersen, P. (1994). An increase in dendritic spine density on hippocampal CA1 pyramidal cells following spatial learning in adult rats suggests the formation of new synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91, 12673–12675. doi: 10.1073/pnas.91.26.12673
- Mueller, A., Rodewald, A., Reden, J., Gerber, J., Von Kummer, R., and Hummel, T. (2005). Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport* 16, 475–478. doi: 10.1097/00001756-200504040-00011
- Murphy, C., Cain, W. S., Gilmore, M. M., and Skinner, R. B. (1991). Sensory and semantic factors in recognition memory for odors and graphic stimuli: elderly versus young persons. *Am. J. Psychol.* 104, 161–192. doi: 10.2307/1423153
- Nevitt, G. A., Dittman, A. H., Quinn, T. P., and Moody, W. J. Jr. (1994). Evidence for a peripheral olfactory memory in imprinted salmon. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91, 4288–4292. doi: 10.1073/pnas.91.10.4288
- Noble, A. C., Arnold, R. A., Buechsenstein, J., Leach, E. J., Schmidt, J. O., and Stern, P. M. (1987). Modification of a standardized system of wine aroma terminology. *Am. J. Enol. Vitic.* 38, 143–146.
- O'Malley, A., O'Connell, C., Murphy, K. J., and Regan, C. M. (2000). Transient spine density increases in the mid-molecular layer of hippocampal dentate gyrus accompany consolidation of a spatial learning task in the rodent. *Neuroscience* 99, 229–232. doi: 10.1016/S0306-4522(00)00182-2
- Owen, D. H., and Machamer, P. K. (1979). Bias-free improvement in wine discrimination. *Perception* 8, 199–209. doi: 10.1068/p080199
- Panghorn, R., Berg, H., and Hansen, B. (1963). The influence of color on discrimination of sweetness in dry table-wine. *Am. J. Psychol.* 76, 492–495. doi: 10.2307/1419795
- Parr, W. V., Heatherbell, D., and White, K. G. (2002). Demystifying wine expertise: olfactory threshold, perceptual skill and semantic memory in expert and novice wine judges. *Chem. Senses* 27, 747–755. doi: 10.1093/chemse/27.8.747
- Peron, R. M., and Allen, G. L. (1988). Attempts to train novices for beer flavor discrimination: a matter of taste. *J. Gen. Psychol.* 115, 403–418. doi: 10.1080/00221309.1988.9710577
- Plailly, J., Delon-Martin, C., and Royet, J. P. (2012). Experience induces functional reorganization in brain regions involved in odor imagery in perfumers. *Hum. Brain Mapp.* 33, 224–234. doi: 10.1002/hbm.21207
- Rabin, M. D. (1988). Experience facilitates olfactory quality discrimination. *Percept. Psychophys.* 44, 532–540. doi: 10.3758/BF03207487
- Rabin, M. D., and Cain, W. S. (1984). Odor recognition: familiarity, identifiability, and encoding consistency. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 10, 316–325. doi: 10.1037/0278-7393.10.2.316
- Rabin, M. D., and Cain, W. S. (1986). Determinants of measured olfactory sensitivity. *Percept. Psychophys.* 39, 281–286. doi: 10.3758/BF03204936
- Renier, L., Cuevas, I., Grandin, C. B., Dricot, L., Plaza, P., Lerens, E., et al. (2013). Right occipital cortex activation correlates with superior odor processing performance in the early blind. *PLoS ONE* 8:e71907. doi: 10.1371/journal.pone.0071907
- Richardson, J. T., and Zucco, G. M. (1989). Cognition and olfaction: a review. *Psychol. Bull.* 105, 352–360. doi: 10.1037/0033-2909.105.3.352
- Roberts, A. K., and Vickers, Z. M. (1994). A comparison of trained and untrained judges' evaluation of sensory attribute intensities and liking of cheddar cheeses. *J. Sens. Stud.* 9, 1–20. doi: 10.1111/j.1745-459X.1994.tb00226.x
- Rocheffort, C., Gheusi, G., Vincent, J. D., and Lledo, P. M. (2002). Enriched odor exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory. *J. Neurosci.* 22, 2679–2689.
- Rombaux, P., Grandin, C., and Duprez, T. (2009a). How to measure olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth? *B-ENT* 5(Suppl. 13), 53–60.

- Rombaix, P., Martinage, S., Huart, C., and Collet, S. (2009b). Post-infectious olfactory loss: a cohort study and update. *B-ENT* 5(Suppl. 13), 89–95.
- Rombaix, P., Huart, C., De Volder, A. G., Cuevas, I., Renier, L., Duprez, T., et al. (2010). Increased olfactory bulb volume and olfactory function in early blind subjects. *Neuroreport* 21, 1069–1073. doi: 10.1097/WNR.0b013e32833fcb8a
- Rombaix, P., Weitz, H., Mouraux, A., Nicolas, G., Bertrand, B., Duprez, T., et al. (2006). Olfactory function assessed with orthonasal and retronasal testing, olfactory bulb volume, and chemosensory event-related potentials. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 132, 1346–1351. doi: 10.1001/archotol.132.12.1346
- Royet, J. P., Delon-Martin, C., and Plailly, J. (2013). Odor mental imagery in non-experts in odors: a paradox? *Front. Hum. Neurosci.* 7:87. doi: 10.3389/fnhum.2013.00087
- Rupp, C. I., Fleischhacker, W. W., Kemmler, G., Oberbauer, H., Scholtz, A. W., Wanko, C., et al. (2005). Various bilateral olfactory deficits in male patients with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 31, 155–165. doi: 10.1093/schbul/sbi018
- Sachs, O. (1985). *The Man Who Mistook His Wife for a Hat*. London: Gerald Duckworth & Co.
- Schab, F. R. (1991). Odor memory – taking stock. *Psychol. Bull.* 109, 242–251. doi: 10.1037/0033-2909.109.2.242
- Schab, F. R., and Cain, W. S. (1992). “Memory for odors,” in *The Human Sense of Smell*, eds D. G. Laing, R. L. Doty, and W. Breipohl (Berlin: Springer-Verlag), 217–240.
- Schyns, P. G., Goldstone, R. L., and Thibaut, J. P. (1998). The development of features in object concepts. *Behav. Brain Sci.* 21, 1–17; discussion 17–54. doi: 10.1017/S0140525X98000107
- Seubert, J., Freiherr, J., Frasnelli, J., Hummel, T., and Lundstrom, J. N. (2013). Orbitofrontal cortex and olfactory bulb volume predict distinct aspects of olfactory performance in healthy subjects. *Cereb. Cortex* 23, 2448–2456. doi: 10.1093/cercor/bhs230
- Shapiro, L. A., Ng, K. L., Kinyamu, R., Whitaker-Azmitia, P., Geisert, E. E., Blurton-Jones, M., et al. (2007). Origin, migration and fate of newly generated neurons in the adult rodent piriform cortex. *Brain Struct. Funct.* 212, 133–148. doi: 10.1007/s00429-007-0151-3
- Small, D. M., and Prescott, J. (2005). Odor/taste integration and the perception of flavor. *Exp. Brain Res.* 166, 345–357. doi: 10.1007/s00221-005-2376-9
- Solomon, G. E. A. (1990). Psychology of novice and expert wine talk. *Am. J. Psychol.* 103, 495–517. doi: 10.2307/1423321
- Solomon, G. E. A. (1997). Conceptual change and wine expertise. *J. Learn. Sci.* 6, 41–60. doi: 10.1207/s15327809jls0601_3
- Stevens, J. C., Cain, W. C., and Demarque, A. (1990). Memory and identification of simulated odors in elderly and young persons. *Bull. Psychon. Soc.* 28, 293–296. doi: 10.3758/BF03334025
- Stevenson, R. J., and Case, T. I. (2005). Olfactory imagery: a review. *Psychon. Bull. Rev.* 12, 244–264. doi: 10.3758/BF03196369
- Stevenson, R. J., Case, T. I., and Mahmut, M. (2007). Difficulty in evoking odor images: the role of odor naming. *Mem. Cognit.* 35, 578–589. doi: 10.3758/BF03193296
- Sumner, D. (1962). On testing the sense of smell. *Lancet* 2, 895–897. doi: 10.1016/S0140-6736(62)90679-7
- Süskind, P. (1986). *Le Parfum*. Paris: Editions Fayard.
- Thieben, M. J., Duggins, A. J., Good, C. D., Gomes, L., Mahant, N., Richards, F., et al. (2002). The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. *Brain* 125, 1815–1828. doi: 10.1093/brain/awf179
- Tomlinson, B. E., and Henderson, G. (1976). “Observations on the brains of demented old people,” in *Neurobiology of Aging*, eds R. D. Terry and S. Gershon (New York: Raven), 88–94.
- Trachtenberg, J. T., Chen, B. E., Knott, G. W., Feng, G., Sanes, J. R., Welker, E., et al. (2002). Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature* 420, 788–794. doi: 10.1038/nature01273
- Veyrac, A., Sacquet, J., Nguyen, V., Marien, M., Jourdan, E., and Didier, A. (2009). Novelty determines the effects of olfactory enrichment on memory and neurogenesis through noradrenergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 34, 786–795. doi: 10.1038/npp.2008.191
- Vicente, K. J. (1988). Adapting the memory recall paradigm to evaluate interfaces. *Acta Psychol.* 69, 249–278. doi: 10.1016/0001-6918(88)90035-2
- Vicente, K. J., and Wang, J. H. (1998). An ecological theory of expertise effects in memory recall. *Psychol. Rev.* 105, 33–57. doi: 10.1037/0033-295X.105.1.33
- Walk, H. A., and Johns, E. E. (1984). Interference and facilitation in short-term memory for odors. *Percept. Psychophys.* 36, 508–514. doi: 10.3758/BF03207510
- Walk, R. D. (1966). Perceptual learning and discrimination of wine. *Psychon. Sci.* 5, 57–58. doi: 10.3758/BF03328278
- Wang, H. W., Wysocki, C. J., and Gold, G. H. (1993). Induction of olfactory receptor sensitivity in mice. *Science* 260, 998–1000. doi: 10.1126/science.8493539
- Wattendorf, E., Welge-Lüssen, A., Fiedler, K., Bilecen, D., Wolfensberger, M., Fuhr, P., et al. (2009). Olfactory impairment predicts brain atrophy in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 29, 15410–15413. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1909-09.2009
- Welge-Lüssen, A. (2009). Ageing, neurodegeneration, and olfactory and gustatory loss. *B-ENT* 5(Suppl. 13), 129–132.
- Wilson, D. A. (2000). Comparison of odor receptive field plasticity in the rat olfactory bulb and anterior piriform cortex. *J. Neurophysiol.* 84, 3036–3042.
- Wilson, D. A. (2003). Rapid, experience-induced enhancement in odorant discrimination by anterior piriform cortex neurons. *J. Neurophysiol.* 90, 65–72. doi: 10.1152/jn.00133.2003
- Wippich, W., Mecklenbrauker, S., and Trouet, J. (1989). Implicit and explicit memories of odors. *Arch. Psychol. (Frankf.)* 141, 195–211.
- Wright, R. H. (1964). Odor and molecular vibration: the far infrared spectra of some perfume chemicals. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 116, 552–558. doi: 10.1111/j.1749-6632.1964.tb45084.x
- Wright, R. H. (1972). Stereochemical and vibrational theories of odour. *Nature* 239, 226. doi: 10.1038/239226a0
- Wysocki, C. J., Dorries, K. M., and Beauchamp, G. K. (1989). Ability to perceive androstenone can be acquired by ostensibly anosmic people. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86, 7976–7978. doi: 10.1073/pnas.86.20.7976
- Yee, K. K., and Wysocki, C. J. (2001). Odorant exposure increases olfactory sensitivity: olfactory epithelium is implicated. *Physiol. Behav.* 72, 705–711. doi: 10.1016/S0031-9384(01)00428-0
- Yoshida, M. (1964). Studies of psychometric classification of odors. *Jpn. Psychol. Res.* 6, 145–154.
- Zarzo, M., and Stanton, D. T. (2009). Understanding the underlying dimensions in perfumers' odor perception space as a basis for developing meaningful odor maps. *Atten. Percept. Psychophys.* 71, 225–247. doi: 10.3758/APP.71.2.225
- Zatorre, R. J., Fields, R. D., and Johansen-Berg, H. (2012). Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nat. Neurosci.* 15, 528–536. doi: 10.1038/nn.3045
- Zucco, G. M., Carassai, A., Baroni, M. R., and Stevenson, R. J. (2011). Labeling, identification, and recognition of wine-relevant odorants in expert sommeliers, intermediates, and untrained wine drinkers. *Perception* 40, 598–607. doi: 10.1068/p6972

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 25 October 2013; accepted: 23 November 2013; published online: 13 December 2013.

Citation: Royet J-P, Plailly J, Saive A-L, Veyrac A and Delon-Martin C (2013) The impact of expertise in olfaction. *Front. Psychol.* 4:928. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00928 This article was submitted to Cognitive Science, a section of the journal Frontiers in Psychology.

Copyright © 2013 Royet, Plailly, Saive, Veyrac and Delon-Martin. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

ANNEXE 2



A review on the neural bases of episodic odor memory: from laboratory-based to autobiographical approaches

Anne-Lise Saive, Jean-Pierre Royet and Jane Plailly *

Olfaction: from Coding to Memory Team, Lyon Neuroscience Research Center, CNRS UMR 5292—INSERM U1028—University Lyon1, Lyon, France

Edited by:

Donald A. Wilson, New York
University School of Medicine, USA

Reviewed by:

Maria Larsson, Stockholm
University, Sweden
Rachel Herz, Brown University, USA

*Correspondence:

Jane Plailly, Olfaction: from Coding
to Memory Team, Lyon
Neuroscience Research Center,
CNRS UMR 5292—INSERM
U1028—University Lyon1, 50
Avenue Tony Garnier, 69366 Lyon
Cedex 07, France
e-mail: plailly@olfac.univ-lyon1.fr

Odors are powerful cues that trigger episodic memories. However, in light of the amount of behavioral data describing the characteristics of episodic odor memory, the paucity of information available on the neural substrates of this function is startling. Furthermore, the diversity of experimental paradigms complicates the identification of a generic episodic odor memory network. We conduct a systematic review of the literature depicting the current state of the neural correlates of episodic odor memory in healthy humans by placing a focus on the experimental approaches. Functional neuroimaging data are introduced by a brief characterization of the memory processes investigated. We present and discuss laboratory-based approaches, such as odor recognition and odor associative memory, and autobiographical approaches, such as the evaluation of odor familiarity and odor-evoked autobiographical memory. We then suggest the development of new laboratory-ecological approaches allowing for the controlled encoding and retrieval of specific multidimensional events that could open up new prospects for the comprehension of episodic odor memory and its neural underpinnings. While large conceptual differences distinguish experimental approaches, the overview of the functional neuroimaging findings suggests relatively stable neural correlates of episodic odor memory.

Keywords: episodic memory, recognition memory, autobiographical memory, olfaction, behavior, approaches, neural bases, human

INTRODUCTION

Human episodic memory is the long-term memory process that enables one to mentally and consciously relive specific, personal events from the past (Tulving, 1972, 1983). It is associated with a feeling of mental time travel, a sense of self, and the autonoetic consciousness that allows one to be aware of the subjective time at which events happened (Tulving, 2001, 2002). Although this definition is accepted, episodic memory is experimentally studied through a large set of paradigms that differ in all dimensions of the memory. The content of the memory and the procedures for encoding and retrieval vary in complexity and ecological validity, while the retention time varies in delay. As a consequence, “episodic memory” refers to an ensemble of memory processes. To provide a general picture of episodic memory, it is thus of interest to orient this investigation by the experimental approach. Two different approaches are usually employed to investigate the explicit retrieval of past events: **laboratory-based approaches** and **autobiographical approaches** (McDermott et al., 2009). In the first case, experimenters test the memorization of artificial episodes created in the laboratory, whereas in the second case, experimenters test the retrieval of real-life memories encoded in the participants’ past. McDermott et al. (2009) further emphasized that the two methods differ in time “not only in

that the events of interest have occurred on different timescales (weeks or years for studies in the autobiographical memory tradition compared with minutes/hours in the laboratory memory tradition): It can take people on the order of 8–12 s to construct a vivid autobiographical memory (Robinson, 1976), compared to recognition memory decisions, which often occur in a second or two”.

Episodic memory depends on the medial temporal lobe, which is composed of different interconnected subregions, including the hippocampus and adjacent parahippocampal, perirhinal and entorhinal cortices (Milner et al., 1968; Squire, 1992; Cohen and Eichenbaum, 1993). The contribution of each of the medial temporal lobe components to the memory process and their connectivity with the neocortex has been widely investigated (Suzuki and Amaral, 1994; Burwell and Amaral, 1998; Witter et al., 2000; Squire et al., 2004; Davachi, 2006; Diana et al., 2007; Eichenbaum et al., 2007). In summary, the cortical projections encompass two parallel pathways. In one pathway, sensory areas project inputs that are critically involved in object perception onto the perirhinal cortex and hence onto the lateral entorhinal cortex. In the other pathway, the parahippocampal cortex and then the medial entorhinal cortex receive visuospatial information. Both entorhinal cortices then converge onto the hippocampus and allow for the representation of the object in the visuospatial context in which it was experienced.

Abbreviations: fMRI, functional magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography.

Phenomenologically, the sense of smell demonstrates a close relationship with episodic memory. Odors are well known to be particularly powerful memory cues. Among all sensorial stimuli, odors appear to trigger the most vivid and emotional memories (e.g., Hinton and Henley, 1993; Chu and Downes, 2002; Herz and Schooler, 2002; Larsson and Willander, 2009). This property is usually explained from an anatomical point of view. The olfactory input has direct connections via the olfactory bulb and the primary olfactory (piriform) cortex onto two key structures involved in emotion and memory: the amygdala and hippocampus (**Figure 1**; Carmichael et al., 1994; Insausti et al., 1997; Haberly, 1998). In contrast with other sensory modalities, projections from the sensory input onto these two structures do not pass via the thalamus. From these areas, information is then conveyed to the secondary olfactory cortices composed of the orbitofrontal cortex (OFC) and the insular cortex.

The strong anatomical connection between olfactory and memory structures makes olfaction a privileged sense for accessing memories. However, in light of the amount of behavioral data describing the characteristics of episodic odor memory, the paucity of information available on the neural substrates of this function is startling. The purpose of this review is threefold: (1) to assess and discuss the current knowledge of the neural correlates of episodic odor memory by presenting functional data from healthy participants; (2) to describe the diversity of paradigms and therefore the diversity of cognitive processes by focusing on laboratory-based approaches, such as odor recognition memory and odor-associative memory, and on autobiographical approaches, such as the evaluation of odor familiarity and odor-evoked autobiographical memory; and (3) to point to new experimental and theoretical directions that episodic odor memory research could profitably pursue. To fulfill this triple

objective, we choose to present the literature data according to experimental approaches and not to follow the chronological order of publications.

LABORATORY-BASED APPROACHES FOR STUDYING THE NEURAL BASES OF EPISODIC ODOR MEMORY

In laboratory-based approaches for studying episodic odor memory, participants artificially encounter odors in laboratory settings during a first phase (named the “encoding phase”), and then, the memory trace of this odor is questioned in a second phase (named the “test phase”). We will describe in detail three types of laboratory-based approaches to test episodic odor memory, with the level of complexity increasing from the memory of a single item (i.e., the odor recognition) to the memory of an odor using its verbal label (i.e., the odor-verbal recognition memory) and finally to the memory of an association between two items of different modalities (i.e., the crossmodal odor associative memory).

ODOR RECOGNITION MEMORY

Recognition memory for odors received very little attention until the 1970s. The first study was led by Engen and Ross (1973). In this typical odor recognition paradigm, the participants were exposed to target odors in laboratory settings and, after a retention interval, were asked to decide whether the odor probe was an old stimulus (target odor) or a new one (distractor odor). This paradigm can be defined as investigating the **explicit recognition of laboratory odors**. The authors demonstrated that the memory of odors has very little long-term loss. Laboratory odors were less well recognized than laboratory pictures after a short interval of time (73% correct recognition), but they were better recognized than these laboratory pictures after 4 months (**Figure 2A**; Engen,

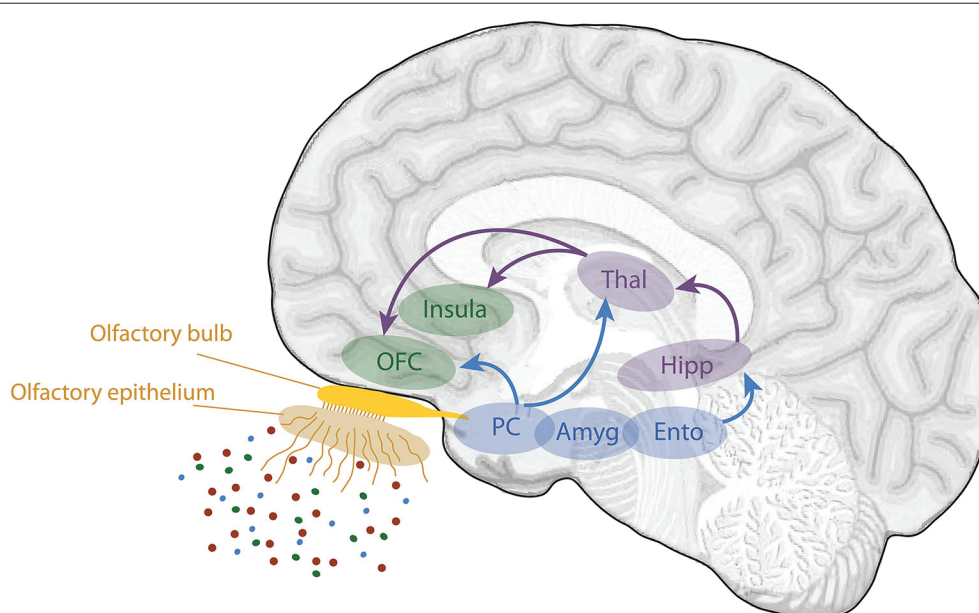
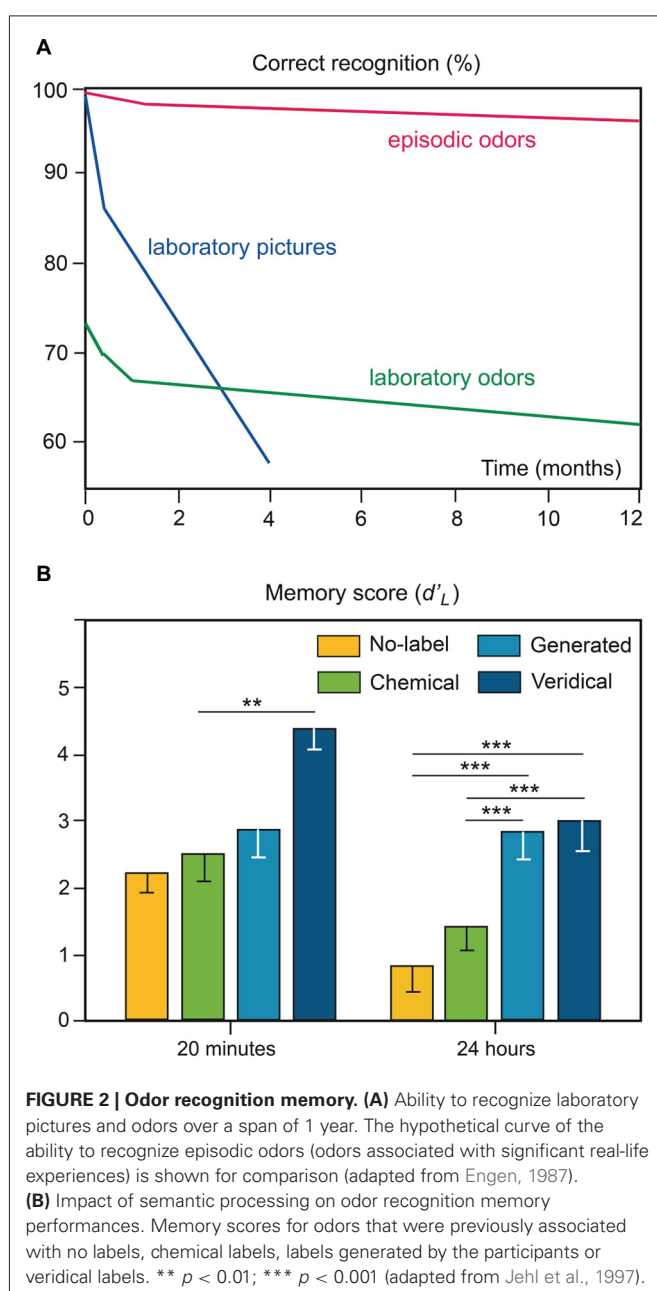


FIGURE 1 | Schematic view of the human olfactory system. The primary and secondary olfactory cortices are represented in blue and green, respectively. Amyg, amygdala; Ento, entorhinal cortex; Hipp, hippocampus; OFC, orbitofrontal cortex; PC, piriform cortex; Thal, thalamus (adapted from Royet et al., 2014).



1987). However, this specificity of odor recognition memory has been challenged more recently and significant forgetting of odors over time was observed (e.g., Murphy et al., 1991; Larsson, 1997; Olsson et al., 2009).

The robust ability to accurately recognize odors has been consistently demonstrated (e.g., Lawless and Cain, 1975; Lawless, 1978; Rabin and Cain, 1984; Goldman and Seamon, 1992). Nevertheless, as highlighted in Herz and Engen (1996), odor recognition performance strongly depends on the experimental conditions. First, the odor set size and odor similarities both affect odor recognition: a greater number of odors and a closer similarity among odors result in lower scores (Engen and Ross, 1973; Lawless and Cain, 1975; Jones et al., 1978; Schab, 1991).

Second, the perceived qualities of odors influence recognition memory. For example, evidence suggests that the unpleasantness of odors and their high intensity improve the robustness of memories (Larsson et al., 2009). Third, performances in odor recognition are strongly and positively dependent on the amount of semantic information regarding the odor source, as observed in the influence of odor familiarity (Figure 2B) and odor-naming ability (e.g., Rabin and Cain, 1984; Lesschaeve and Issanchou, 1996; Juhl et al., 1997; Larsson and Backman, 1997; Bhalla et al., 2000; Frank et al., 2011). Fourth, recognition memory performances can also be affected by the type of procedure engaged in encoding. While no differences emerge for odors learned intentionally or incidentally (Engen and Ross, 1973; Larsson et al., 2003, 2006), the processing task used to encode odor affects the subsequent recognition of odors. Odors are better recognized after elaborative processing (verbal definition, association with a life episode) than after pure odor perceptual processing (Lyman and McDaniel, 1986, 1990). Thus, the importance of semantic processing in odor recognition must be taken into account and, as Schab (1991) previously noted, “A more realistic assessment of the odor-recognition data reported in the literature, therefore, acknowledges that recognition performance is the joint result of memory for perceptual odor information and memory for covertly generated verbal associations to the odors”.

Two states of awareness are thought to be involved in recognition memory retrieval: **recollection**, which involves the remembering of an item along with contextual and associative details, and **familiarity**, where an item is seen as familiar but no other contextual information is remembered (Mandler, 1980). The recollective experience is experimentally approached through the **Remember/Know procedure** (Tulving, 1985) in order to determine how much recollection and familiarity contribute to different kinds of recognition. The recollective experience occurring in odor recognition memory is influenced by several factors: odor familiarity and identifiability, and gender (Larsson et al., 2003, 2006; Olsson et al., 2009). For instance, Larsson et al. (2006) showed that recognition is more based on recollection than familiarity for familiar odors, and is more based on familiarity and guessing than on recollection for unfamiliar odors.

The neural basis of odor recognition memory has been approached in four studies using standard recognition memory tests. Two positron emission tomography (PET) studies, which were among the first neuroimaging studies on olfactory cognitive processes, highlighted the brain regions specifically involved in long-term odor recognition memory in comparison with short-term odor memory processes (Savic et al., 2000; Dade et al., 2002). These two studies noted the importance of the prefrontal and posterior-parietal regions in long-term odor memory. They also revealed the role of the PC, especially its right part, in odor recognition. This right-hemisphere superiority in odor recognition has also been reported in patients with brain lesions. Despite a few discrepancies (Hudry et al., 2003), either patients with right temporal lobe or right orbitofrontal lesions or those with right temporal lobe epilepsy perform more poorly than do patients with left-sided lesions in odor recognition tests (Rausch et al., 1977; Carroll et al., 1993; Jones-Gotman and Zatorre, 1993).

Two of our studies recently further elucidated odor recognition memory by investigating the neural basis of this process as a function of task performance using event-related functional magnetic resonance imaging (fMRI; Royet et al., 2011; Meunier et al., 2014). Recognition memory performances were assessed using parameters from signal detection theory, which has widely dominated recognition memory theory since the 1950s (Swets, 1964; Lockhart and Murdock, 1970). From the experimental conditions (target vs. distractor) and the participants' behavioral responses ("Yes" vs. "No"), four response categories were defined: Hit or Miss when the target items were accurately recognized or incorrectly rejected, respectively, and Correct Rejection (CR) or False Alarm when the distractor items were correctly rejected or incorrectly recognized, respectively. Using both standard and multivariate analyses, we observed that correct and incorrect recognition and rejection induced distinct neural signatures (Royet et al., 2011). Mainly, activity in the hippocampus and the parahippocampal gyrus was associated with the correct recognition of odors, whereas the perirhinal cortex was associated with errors in recognition and rejection. More strikingly, we observed a decreased involvement of the anterior hippocampus when memory performances increased during correct recognition and rejection (Figure 3A). These findings led to the hypothesis that a greater ease when performing the task results in less activation in the hippocampus. Recently, we explored the functional connectivity of the networks underpinning correct and incorrect olfactory memories using graph theory (Meunier et al., 2014). We found that among 36 regions of interest, the hippocampus, caudate nucleus, anterior cingulate and medial temporal gyrus were more frequently connected together during correct odor recognition and thus formed a specific module of this condition (Figure 3B). The poor odor recognition performances observed in patients with hippocampal lesions (Levy et al., 2004) agrees with the essential role of the hippocampus in odor recognition memory.

ODOR RECOGNITION MEMORY FROM VERBAL LABELS

Odor recognition memory has also been investigated through the recognition of odor verbal labels where the odors are presented during the encoding phase and the odor labels are retrieval cues (Buchanan et al., 2003; Cerf-Ducastel and Murphy, 2006; Lehn et al., 2013). This paradigm can be defined as testing the *explicit recognition of the verbal labels of laboratory odors* and addresses the label-odor association. Although no statistical comparison was performed, the behavioral results depicted by Buchanan et al. (2003) suggested that the odor-verbal recognition paradigm leads to lower memory scores than those for the odor-odor recognition paradigm. This empirical observation indicates that odor recognition is more difficult when triggered by a label than by the odor itself.

The neural substrates of odor retrieval through odor name recognition have been investigated a couple of times (Cerf-Ducastel and Murphy, 2006; Lehn et al., 2013). The two studies were consistent with regards to the ensemble of brain regions involved in this odor memory process and revealed consistent activation in the hippocampus, PC, amygdala, OFC

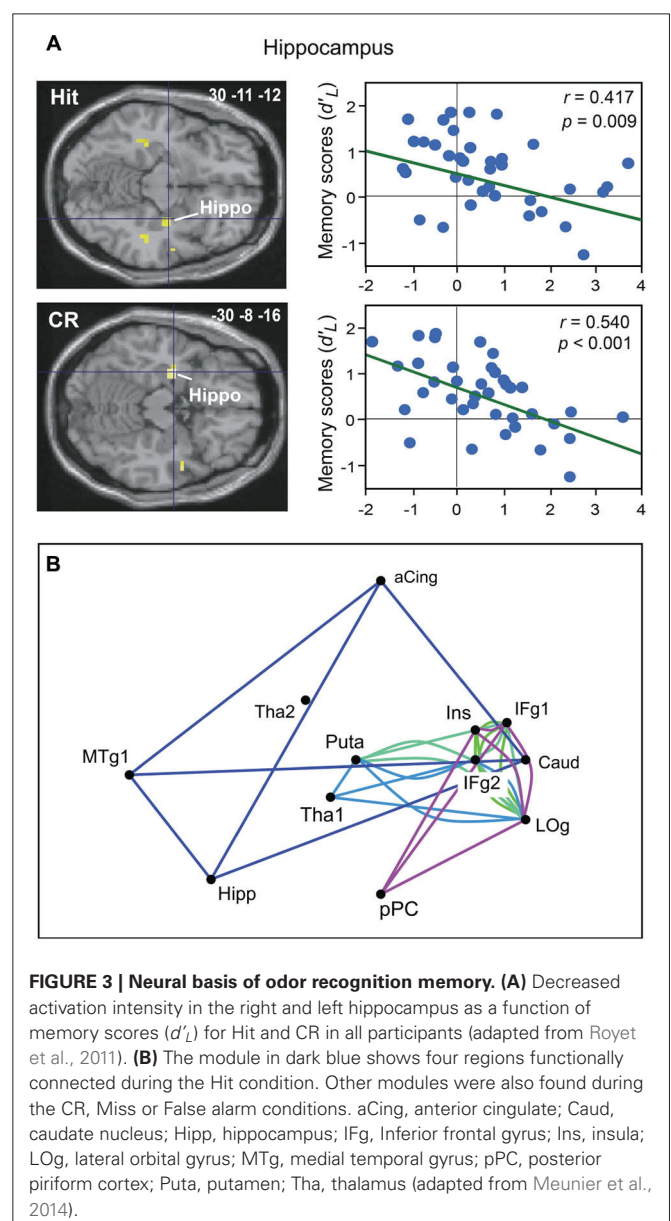


FIGURE 3 | Neural basis of odor recognition memory. (A) Decreased activation intensity in the right and left hippocampus as a function of memory scores (d') for Hit and CR in all participants (adapted from Royet et al., 2011). **(B)** The module in dark blue shows four regions functionally connected during the Hit condition. Other modules were also found during the CR, Miss or False alarm conditions. aCing, anterior cingulate; Caud, caudate nucleus; Hipp, hippocampus; IFg, inferior frontal gyrus; Ins, insula; LOg, lateral orbital gyrus; MTg, medial temporal gyrus; pPC, posterior piriform cortex; Puta, putamen; Tha, thalamus (adapted from Meunier et al., 2014).

and cerebellum. However, comparing odor-name and object-name recognition memories, Lehn et al. (2013) further showed that the hippocampus was activated during the recognition memory of both types of cues, thus providing clear evidence for modality-independent functions of the hippocampus. In turn, a region encompassing the left anterior insula, PC and amygdala, in addition to the left OFC, the left frontal pole and the right cerebellum, were specific to the olfactory modality (Figure 4).

An advantage of using verbal cues is the facilitation of cross-modal comparisons because identical sensory inputs (retrieval cues) are used for different types of stimuli (Lehn et al., 2013). However, the main drawback of this technique is the typically weak link between an odor and its verbal label (Lawless and Cain, 1975; Engen, 1987). Humans perform poorly when identifying common odors from smell alone (Engen

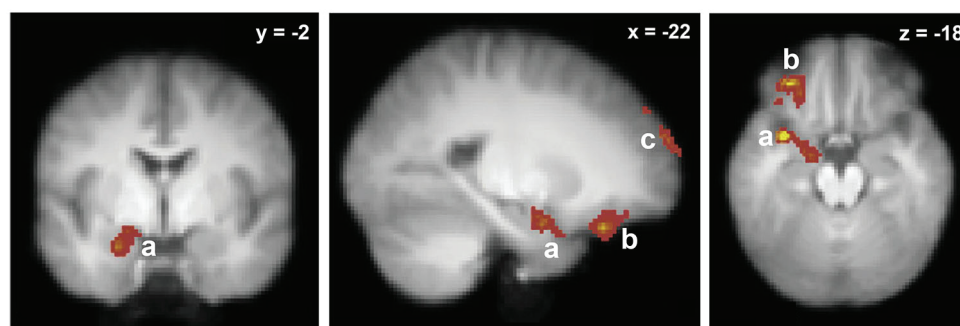


FIGURE 4 | Neural basis of odor recognition through verbal label. Brain activations specific to olfactory modality (in comparison with object-verbal recognition). a, Left insula/amygdala/piriform cortex; b, left orbitofrontal cortex; c, left frontal pole (adapted from Lehn et al., 2013).

and Pfaffmann, 1960; Cain, 1979). This difficulty makes the recognition more complex. When a verbal label is presented during the retrieval phase, two strategies can be implemented. The participants can compare the label they were reading to all the labels explicitly or implicitly generated during the encoding phase, a task that involves semantic-based recognition memory. They can also decide whether the odor evoked by the test label matches the memory trace of the encoded odors, a task that refers to an episodic-based recognition memory. Thus, the use of a verbal label to test odor recognition obscures the nature of the memory processes involved during retrieval.

CROSSMODAL ODOR ASSOCIATIVE MEMORY

In contrast to odor recognition memory from the odor label, crossmodal odor associative memory is related to the association of an odor with a non-odor item. The capacity of healthy adult volunteers to retrieve associations between two items, including an odor, has been demonstrated through two main paradigms. The **paired-associate paradigm** tests the ability to recall the item previously associated with an odor during explicit encoding. Davis (1975, 1977) showed a disadvantage for odors as associative stimuli in comparison with abstract visual stimuli. However, they also observed that this disadvantage decreased with higher odor familiarity and with higher dissimilarity within odor sets, a result that is consistent with the observations reported above in terms of the impact of familiarity and qualitative similarity on odor recognition memory performances (see Section Odor Recognition Memory). The **odor source paradigm** tests the ability to retrieve limited contextual information associated with the odor perception during encoding. For instance, participants were asked to explicitly remember either a specific room (Takahashi, 2003) or a specific space on a board (Gilbert et al., 2008; Pirogovsky et al., 2009) in which the odors were initially presented or to remember the gender of the experimenter presenting the odors during the encoding phase (Gilbert et al., 2006; Pirogovsky et al., 2006; Hernandez et al., 2008). Overall, these studies demonstrated that odor recognition is superior to the recognition of the source, that explicit vs. implicit encoding improves the memory for the source but not for the odor itself, and that aging affects odor source memory than on odor recognition (Takahashi, 2003; Gilbert

et al., 2006, 2008; Pirogovsky et al., 2006, 2009; Hernandez et al., 2008).

Functionally, crossmodal odor associative memory has been investigated only twice using the paired-associate paradigm. In the study led by Gottfried et al. (2004), objects were paired with odors, and the participants were instructed to imagine a link between each object and the smell (*a priori*, the objects had no explicit link with odor). The effect of “odor context” on the neural responses was then examined during retrieval when these same objects were presented among distractors. In other words, this paradigm studied the implicit recall of the odor through the explicit recognition of the object that was previously paired with the odor but not the conscious retrieval of the odor. This memory process can be defined as an **implicit crossmodal recall of laboratory odor context**. Gottfried et al. (2004) showed evidence for the reactivation of the right posterior PC during successful object recognition in the absence of olfactory stimulation, just by the specific reactivation of the association between the recognized object and its paired odor. The authors further demonstrated that the involvement of the primary olfactory cortex is independent of the odor valence and that this structure is more sensitive to the retrieval of odor than the retrieval of visual stimuli. More importantly, the authors found that odor retrieval involved the right anterior hippocampus, and hence hypothesized that this structure has an important role in the binding between both items. A recent neuropsychology study supports this hypothesis and shows that amnesic subjects with hippocampal damage have impaired odor-place memory but intact odor recognition (Goodrich-Hunsaker et al., 2009). Yeshurun et al. (2009) also suggested a specific role of the hippocampus for odor associative memory. They based their study on the finding that the first odor-to-object association is stronger than subsequent associations of the same odor with other objects (Lawless and Engen, 1977). They paired object photos twice with a different odor, a different sound or a different odor-sound stimulus each time. One week later, the participants were presented with the object photos and had to explicitly recognize, among distractors, the odor associated with the object during encoding through odor labels. This task can be defined as investigating the **explicit crossmodal recognition of laboratory odor context**. Yeshurun et al. (2009) observed hippocampal activation for early olfactory but not

auditory associations regardless of whether they were pleasant or unpleasant. These findings confirmed the hypothesis that the first olfactory associations enjoy a privileged brain representation that is underlined by the hippocampus.

The odor associative memory paradigms allow the examination of long-term odor memory involving more complex processes than those implicated in the memory of a single item (i.e., odor recognition memory). In these paradigms, the memory concerns the association between an item and a given context. However, the richness of the context is usually limited and materialized by a single other dimension. Therefore, the gap between odor associative memory and odor autobiographical memory is still wide. As highlighted by Schab (1991) *“the conditions under which an odor often is reported to evoke the recollection of past episode differ significantly from those of a paired-associate task. In the former, a single ambient odor triggers the remembrance of a personal episode of which the odor itself was an integral part, whereas in the latter a series of different odors is presented, typically in small bottles, and the learning task is deliberate and requires the acquisition of unrelated and personally irrelevant information”*.

AUTOBIOGRAPHICAL APPROACHES FOR STUDYING THE NEURAL BASIS OF EPISODIC ODOR MEMORY

In odor-evoked autobiographical approaches, the content of the memory refers to the participants' past, and its retrieval is triggered with odors. First, we will present the experiments that questioned the memory of previously encountered odors and investigated the feeling of familiarity and unfamiliarity. Then, we will present the studies that addressed the recall of real-life events and investigated odor-evoked autobiographical memories.

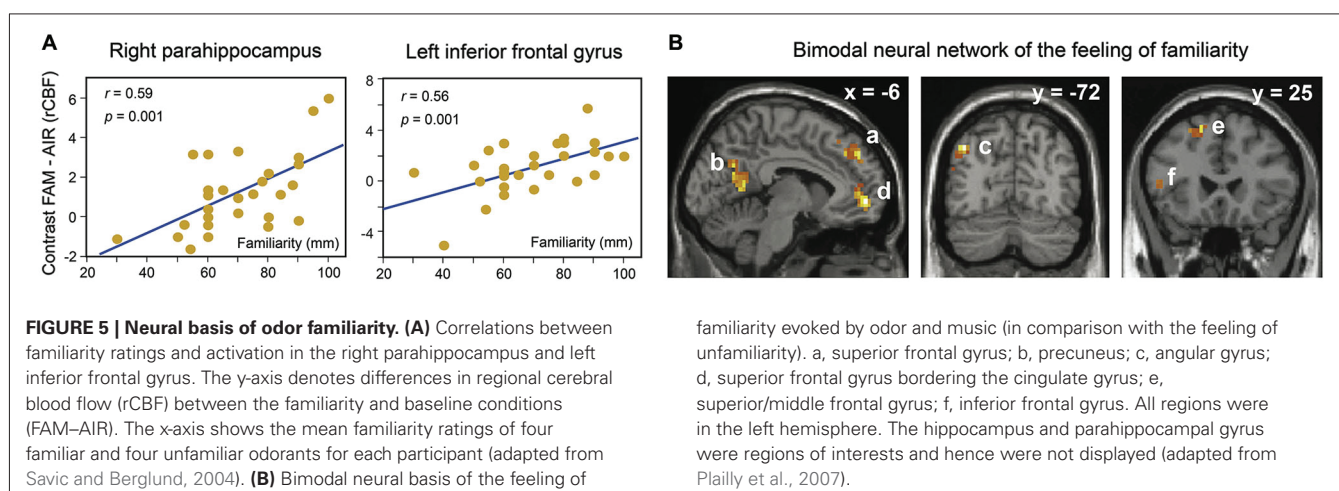
FEELING OF FAMILIARITY OF ODORS

Odor autobiographical memory can be investigated through the feeling of familiarity generated by odors that are presented in laboratory settings. This paradigm refers to the **explicit recognition of self-relevant odor**. As we previously described, *“The feeling of familiarity is a long-term recognition memory process referring to a subjective state of awareness based on judgments of the item's prior occurrence. It involves the recognition of the item's perceptual features and eventually of conceptual or semantic features, without the confirmatory conscious recollection of contextual information and/or without identification”* (Plailly et al., 2007). A consensus emerges from the evaluation of odor perceptual characteristics. There is consistent evidence for positive correlations between the ratings of odor familiarity and those of intensity and pleasantness (e.g., Jellinek and Köster, 1983; Ayabe-Kanamura et al., 1998; Distel et al., 1999; Royet et al., 1999). Familiar odors have also been described as more simple, in terms of ease of interpreting an odor meaningfully (Sulmont et al., 2002). Recently, Delplanque et al. (2008) argued that the relation between pleasantness and familiarity is nonlinear: pleasantness ratings were positively correlated with familiarity ratings for pleasant odors, but not for unpleasant odors, a result that has been subsequently replicated (Plailly et al., 2011; Ferdenzi et al., 2013).

Our research team was the first to address the neural basis of the familiarity process. In the first studies, we compared periods

of brain activity recorded when participants rated the familiarity of a large set of familiar or unfamiliar odors to periods when they detected the presence of odors (Royet et al., 1999, 2001; Plailly et al., 2005). Participants were instructed to make familiarity judgments based on their life experiences (i.e., *“Does this odor seem familiar to you?”*). This paradigm avoided the need for an initial experimental encoding phase. Greater activation of the right OFC and the right PC was observed when the participants evaluated odor familiarity compared with when they detected odors (Royet et al., 1999, 2011; Plailly et al., 2005). The lateralization of this memory process (Royet and Plailly, 2004) was consistent with the higher familiarity of odors presented to the right nostril than those presented to the left nostril (Broman et al., 2001). This could also explain the right hemisphere lateralization of the odor process observed in the first studies when odorants were passively perceived because the odorants were familiar and could have automatically triggered recognition (e.g., Zatorre et al., 1992; Yousem et al., 1997; Sobel et al., 1998; Savic et al., 2000; Poellinger et al., 2001). Our studies on odor familiarity evaluation further emphasized the role of the left inferior frontal gyrus, a key region for semantic processing, which is most likely activated in an attempt to gather semantic information to identify the smell (Royet et al., 1999, 2011; Plailly et al., 2005). Additional activations were observed in the brain regions involved in emotion (amygdala), visual mental imagery (fusiform and occipital gyri) and memory (hippocampus and parahippocampal gyrus) processes, reflecting the large set of cognitive processes engaged during the evaluation of odor familiarity (Plailly et al., 2005).

Savic and Berglund (2004) and Plailly et al. (2007) revealed that familiar and unfamiliar odors are processed by different neural circuits. Savic and Berglund (2004) reported that the passive perception of odorants selected to be familiar vs. unfamiliar elicited specific activation of the right parahippocampal gyrus, right middle and inferior temporal gyri, and the left parietal cortex covering the precuneus. In addition, the familiarity ratings obtained after functional acquisitions were positively correlated with activation in the left inferior frontal gyrus and the right parahippocampal gyrus (**Figure 5A**), suggesting that the smelling of familiar, but not that of unfamiliar, odors engages neural circuits mediating semantic association and episodic retrieval functions. Our research team completed the preceding results by unveiling the existence of a bimodal neural system engaged in the feeling of familiarity vs. unfamiliarity (Plailly et al., 2007). The neural correlates of self-rated familiarity evoked by items of two modalities, odors and musical excerpts, overlapped within an extensive bimodal neural system that included the prefrontal, inferior frontal, parieto-occipital and medial temporal lobe brain regions in the left hemisphere (**Figure 5B**). We further concluded that because this system also overlaps with the familiarity processing of other types of stimuli (i.e., faces, voices, pictures and verbal items), a multimodal neural network might underlie the feeling of familiarity. Interestingly, we revealed the existence of neural processes specific to the feeling of unfamiliarity, which might be related to the detection of novelty, with a main bimodal activation in the right insula.



ODOR-EVOKED AUTOBIOGRAPHICAL MEMORY

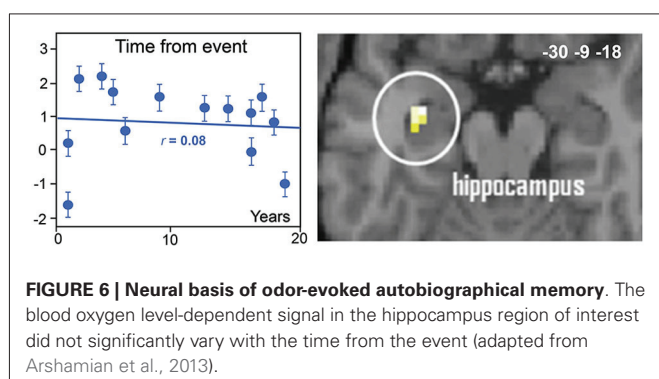
Odor-evoked autobiographical memory can be investigated through the recall of the life episode associated with an odor. This paradigm refers to the **explicit recall of autobiographical memories evoked by self-relevant odor**. Odors are exceptional cues for evoking personal autobiographical memories. Behavioral evidence has demonstrated that odors are more effective triggers of emotional memories than the same cue presented in other sensory formats or even in the form of odor labels (Hinton and Henley, 1993; Chu and Downes, 2002; Herz and Schooler, 2002; Herz, 2004, 2012; Herz et al., 2004; Larsson and Willander, 2009; Arshamian et al., 2013). Another specificity of odor-evoked autobiographical memories is that they produce a unique age distribution and favor childhood memories stemming from the first decade of life rather than from young adulthood, which is the typical reminiscence bump for memories evoked by verbal and visual information (Chu and Downes, 2000; Willander and Larsson, 2006; Larsson and Willander, 2009; Miles and Berntsen, 2011). Furthermore, empirical evidence indicates that odor-evoked memories are associated with stronger feelings of being brought back in time (Herz and Schooler, 2002; Herz, 2004; Willander and Larsson, 2006, 2007; Arshamian et al., 2013) and are thought of and talked about less than memories elicited by visual or verbal variants of the same items (Rubin et al., 1984). Finally, odors may also be more likely than visual or verbal cues to elicit perceptual-based memories; visual or verbal cues in turn provide more conceptual-based memories (Herz and Cupchik, 1992; Goddard et al., 2005; Willander and Larsson, 2007).

Although the high potential of odors to generate the successful recall of autobiographical memories has been behaviorally demonstrated, the neural basis remains little explored. Only two studies have investigated the neural underpinnings of odor-evoked autobiographical memories. Herz et al. (2004) explored whether the brain correlates of personal memories elicited by the smell of a perfume were different from those elicited by the sight of this perfume. Arshamian et al. (2013) compared memories evoked by either personally meaningful odors or pleasant control odors. In both studies, the authors observed activation in the parahippocampal gyrus, the amygdala, and the middle occipital

gyrus. These regions play a crucial role in memory, emotion and visual mental imagery, and their engagement could explain the fact that odors are especially potent reminders of autobiographical experiences. Interestingly, Arshamian et al. (2013) raised two important issues. The first was inspired by the debate opposing **the multiple memory trace theory consolidation model** that postulates that the hippocampus and neocortex are in constant interaction (Nadel and Moscovitch, 1997, 1998) and the **standard model of memory consolidation** where the passage of time leads to a disengagement of the hippocampus and an additional recruitment of the prefrontal cortex (Marr, 1971; Squire et al., 1984). Arshamian et al. (2013) observed that hippocampal activation did not vary as a function of memory remoteness, which supports the notion of a permanent role of the hippocampus in the retrieval of odor-evoked autobiographical memories (**Figure 6**). Second, because of the early reminiscence bump in olfaction, the authors tested whether odors were differentially coded depending on the decade in which the stimulus was encoded. They observed a greater involvement of regions devoted to perceptual processes (e.g., the orbitofrontal cortex) during the recall of first-decade odor-evoked memories and a greater recruitment of regions involved in semantic processing (the left inferior frontal gyrus) during the recall of second-decade odor-evoked memories. This result suggests that the autobiographical recall is based more on perceptual processing and less on semantic processing when memories refer to early life experiences.

LABORATORY-ECOLOGICAL APPROACHES FOR STUDYING THE NEURAL BASIS OF EPISODIC ODOR MEMORY

The two main approaches for studying episodic memory developed above, the laboratory-based and autobiographical approaches, each have pros and cons. In the laboratory-based approach, artificial and simple episodes are encoded and recalled in controlled conditions in the laboratory. This method enables the manipulation of the encoding conditions and the retention time and allows the oversight of recall veracity. However, the to-be-remembered materials that are developed by experimenters are poor in comparison with a real-life episode. In the autobiographical approach, the retrieval of real-life memories that are

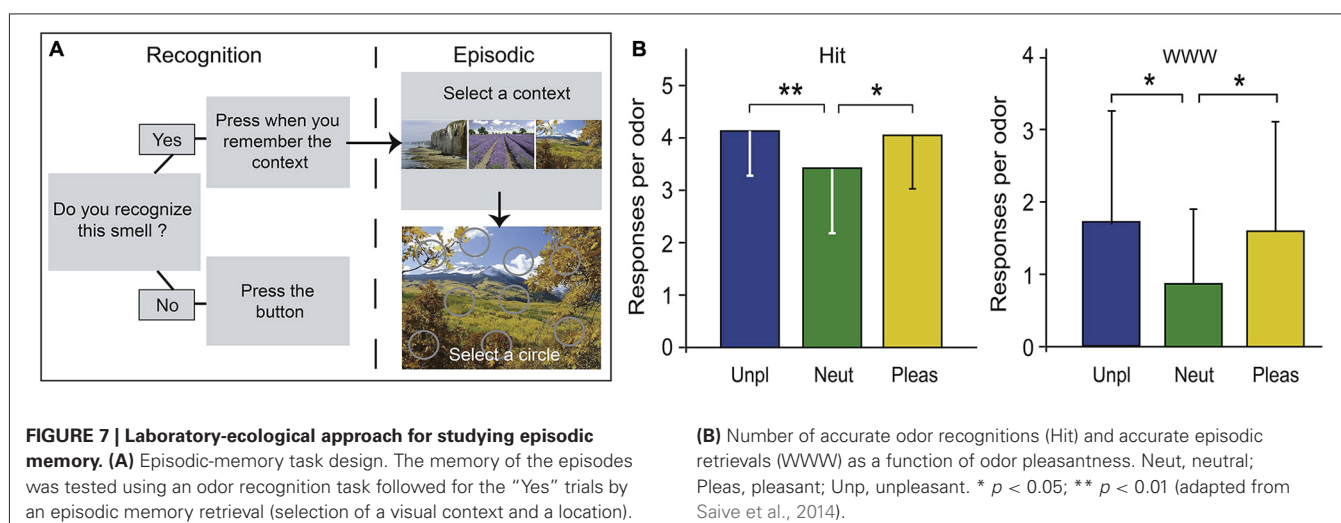


encoded in the participants' past is triggered by an experimental cue. This approach allows for the recall of real-life events in quite ecological conditions, but the veracity of the recalled events cannot be controlled. McDermott et al. (2009) have underscored the interest in proposing a new approach to study and understand human episodic memory, one that is halfway between the two traditional approaches and retains the respective advantages of each. Fulfilling those expectations, several **laboratory-ecological approaches** have been recently devised to study episodic memory (Pause et al., 2010, 2013; Holland and Smulders, 2011; Milton et al., 2011; Easton et al., 2012; Saive et al., 2013). On the one hand, these approaches are close to Tulving's definition of episodic memory (Tulving, 1972, 1983) by allowing the conscious and controlled recollection of specific and complex events from the past. On the other hand, they are derived from content-based approaches developed in animals proposing to define the content of episodic memory as **What happened, Where** and **When** (Clayton and Dickinson, 1998; Griffiths and Clayton, 2001; Babb and Crystal, 2006; Crystal, 2009). In addition to the three-dimensional content of the episodic memories, Clayton et al. (2003) argued that these memories must also be integrated, flexible and trial unique. Subsequently, Easton and Eacott (2008; Eacott and Easton, 2010) enriched this operational definition of episodic memory by considering an alternative to the temporal dimension. They proposed replacing this dimension by the specific occasion or context in which the event occurred (**Which context**); this context encompasses the time when important but also the emotion, semantic knowledge, visual scene, or auditory and olfactory environments.

In the study of episodic odor memory, the laboratory-ecological approaches are still rare, although the necessity to elaborate new paradigms has been raised for more than 20 years. Schab (1991) wrote that "*discrepancy between experience and past experimental research is due to less than optimal choice of procedures in the laboratory studies. One means of studying odor-cued recall in the laboratory is to 'create' a personal significant event*". This insight led Schab and Cain (1992) to suggest an example of a laboratory-based, personally significant event, which consisted of a scenario during which the participants witness a specific emotional event in the context of ambient odor and sound. This emotional event could be tested later to investigate the power of odor *vs.* sound to evoke episodic memory retrieval. The authors

hypothesized that "*Such an experiment might support the popular expectation regarding odor-evoked retrieval because it may stimulate the environmentally realistic event more faithfully*". However, their reflections did not give rise to any experiment. Sometime later, Aggleton and Waskett (1999) imagined an ingenious experiment where visitors to a museum were re-exposed to the ambient smell of a previous exhibition and were questioned about their memories of this exhibition. The odor specifically acted as an effective retrieval cue and improved their memory performances. This approach allowed for the investigation of the retrieval of a real-world episode but not in its entirety. The authors only tested the content of the exhibition and not the context or the emotion associated with the event. Along the same lines, Herz and Cupchik (1995) and Herz (1998) attempted to address the power of emotion triggered by odor to induce the recall of a memories-like association created in the laboratory. They used a paired-associate paradigm in which emotional paintings or pictures were paired with emotional odors or a verbal, visual, musical or tactile variant of the same cue. The mean percentages of paintings or pictures correctly recalled were similar across modalities, but the odor-evoked memories were significantly more emotionally loaded than the memories cued by the other modalities. The directions toward which this experiment went were exciting, but they were not further developed. Additionally, the paradigm was never enriched to match the content-based episodic-like memory definitions (Tulving, 1972; Easton and Eacott, 2008).

To investigate odor-evoked episodic memory, we recently developed an original laboratory-ecological approach deeply inspired by episodic-like memory tasks performed by animals (Saive et al., 2013). It was as ecologically valid as possible, yet the encoding and retrieval conditions were fully controlled. The to-be-remembered episodes were trial-unique, rich, close to real-life episodes, and in agreement with the definitions of episodic memory proposed by Tulving (1972) and Easton and Eacott (2008). During the encoding phase, the participants freely explored three unique episodes, one episode per day. Each unique episode was composed of three unfamiliar odors (What) positioned at three specific locations (Where) within a visual context (i.e., a picture of a landscape; Which context). We intentionally selected unfamiliar and largely unidentifiable odors and arbitrarily linked the odors, spatial locations and visual contexts in each episode to limit associative semantic processes. On the fourth day, the odors were used to trigger the retrieval of the complex episodes in a recall test. The participants were asked to recognize odors and to correctly remember the visuospatial context in which they were encountered, ensuring the evaluation of the memory content accuracy (**Figure 7A**). The participants were highly proficient in recognizing the target odors among distractors and retrieving the spatio-contextual environment of the episode with a rather high confidence level (Saive et al., 2013). This observation suggests that when an association between odors, spatial locations and contexts is encoded, the association forms an integrated representation retrievable by the participants. More recently, using a similar procedure, we observed that memory performances were influenced by the emotional content of the odor, regardless of their valence; both pleasant and unpleasant odors generated greater recognition and episodic retrieval than did neutral odors (**Figure 7B**; Saive



et al., 2014). Our new approach is adapted to fMRI constraints and should permit further investigations of the neural basis of episodic odor memory.

CONCLUSION AND FUTURE DIRECTIONS

Episodic odor memory is experimentally studied through a large set of paradigms and, as a consequence, the concept of “episodic odor memory” refers to an ensemble of memory processes which varied in complexity from the recognition of a single odor to the autobiographical memory evoked by odor. While large conceptual differences distinguish the laboratory-based and the autobiographical approaches, each approach has specificities that are complementary to the understanding of the neural underpinnings of the episodic odor memory. In laboratory-based approaches, the content of the memory is fully controlled and brain signals can be analyzed regarding the accuracy of the participants’ responses, allowing for the distinction between the neural substrates related to memory success or to memory failures. For example, a module of tightly-connected brain regions (hippocampus, caudate nucleus, anterior cingulate and medial temporal gyrus) is specifically involved when odors are accurately recognized (Meunier et al., 2014), while the perirhinal cortex is specifically associated with memory errors (Royet et al., 2011). In autobiographical approaches, the access to real-life memories allows for the involvement of a wider ensemble of cognitive processes. The personal significance of the cue item generates the engagement of semantic processes, as highlighted by the role of the inferior frontal gyrus (Royet et al., 1999, 2011; Savic and Berglund, 2004; Plailly et al., 2005, 2007), and of emotional and visual imagery processes reflecting the vividness of the recalled memories (Herz et al., 2004; Plailly et al., 2005). Studying autobiographical memories also enables addressing consolidation process over time and suggests a continuous engagement of the hippocampus whatever the age of the memory (Arshamian et al., 2013).

While the two experimental approaches differ in their conception of episodic memory, the overview of the functional neuroimaging findings suggests a core of relatively stable neural correlates of episodic odor memory regardless of the approach.

The major role of the PC in human episodic odor memory is consensual. This finding agrees with the associational properties of the primary olfactory cortex observed in animals (Litaudon et al., 1997; Haberly, 2001; Wilson and Stevenson, 2003) and its role in working odor memory in humans (Zelano et al., 2009). The involvement of the PC in episodic odor memory is modality-specific (Gottfried et al., 2004; Lehn et al., 2013), it is independent of odor valence (Gottfried et al., 2004; Yeshurun et al., 2009), and it tends to be lateralized to the right (vs. left) hemisphere (Savic et al., 2000; Dade et al., 2002; Gottfried et al., 2004; Plailly et al., 2005; Cerf-Ducastel and Murphy, 2006). The hippocampus is also consistently observed in both approaches, which is consistent with a large amount of literature that stresses the importance of this brain region in episodic memory (e.g., Suzuki and Amaral, 1994; Burwell and Amaral, 1998; Witter et al., 2000; Squire et al., 2004; Davachi, 2006; Diana et al., 2007; Eichenbaum et al., 2007). The literature involving the olfactory modality further shows that hippocampal activation reflects the memory performance (Royet et al., 2011; Lehn et al., 2013), and that while the hippocampus is engaged in the episodic memory of different sensory modalities (Plailly et al., 2007; Lehn et al., 2013), it has a privileged role for the first olfactory associations (Yeshurun et al., 2009). Additionally to the PC and hippocampus, laboratory-based and autobiographical approaches are concordant in the role of prefrontal, infero-temporal, postero-parietal and medial temporal lobe brain regions in odor episodic memory. Thus, the present review agrees with previous report demonstrating that brain networks involved in classical autobiographical studies partially overlap with those found in more controlled laboratory episodic memory tasks (Cabeza et al., 2004; Burianova and Grady, 2007; Cabeza and St Jacques, 2007).

We believe that the development of laboratory-ecological approaches that control the encoding and retrieval of specific and multidimensional laboratory episodes can yield new discoveries for the comprehension of episodic memory. By controlling each aspect of the to-be-remembered event and of its retrieval, specific questions can be addressed. For example, the close relationship between olfaction, emotion and memory, commonly illustrated as

the Proust phenomenon (Chu and Downes, 2000), can be further explored by manipulating the emotional strength of the episode during encoding and by manipulating the sensory modality of the cue that triggers episodic retrieval during the test phase. Furthermore, Mitchell and Johnson (2009) stressed the importance to rate amount of details of various types or vividness, emotional valence, arousal, because they provide specific information that explain the complex inter-play of cognitive processes that are characteristic when retrieving rich memories and that can be related to brain activity. Such features are relatively easy to measure and can be crucial in the understanding of the different processes underlying episodic memory. We further suggest the investigation of the brain as whole through the use of specific analysis techniques. Most cerebral imaging functional studies have used univariate statistical analyses to localize individual aspects of brain function, and have restricted investigation to specialized cognitive sub-systems. Various techniques for measuring functional connectivity are to date available and their use can represent a considerable improvement in the understanding of episodic memory. This sum of efforts will be the basis of real advances in this field and will bring substantial progress in the understanding of the behavioral specificities of episodic odor memory.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), the LABEX Cortex (NR-11-LABX-0042) of Université de Lyon within the program “Investissements d’Avenir” (ANR-11-IDEX-0007) operated by the French National Research Agency (ANR) and research grants from the Région Rhône-Alpes (CIBLE 10 015 772 01). Anne-Lise Saive was funded by the Roudnitska Foundation.

REFERENCES

- Aggleton, J. P., and Waskett, L. (1999). The ability of odours to serve as state-dependent cues for real-world memories: can Viking smells aid the recall of Viking experiences? *Br. J. Psychol.* 90, 1–7. doi: 10.1348/000712699161170
- Arshamian, A., Iannilli, E., Gerber, J. C., Willander, J., Persson, J., Seo, H.-S., et al. (2013). The functional neuroanatomy of odor evoked autobiographical memories cued by odors and words. *Neuropsychologia* 51, 123–131. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.10.023
- Ayabe-Kanamura, S., Schicker, I., Laska, M., Hudson, R., Distel, H., Kobayakawa, T., et al. (1998). Differences in perception of everyday odors: a Japanese-German cross-cultural study. *Chem. Senses* 23, 31–38. doi: 10.1093/chemse/23.1.31
- Babb, S. J., and Crystal, J. D. (2006). Episodic-like memory in the rat. *Curr. Biol.* 16, 1317–1321. doi: 10.1016/j.cub.2006.05.025
- Bhalla, M., Marcus, K. M., and Cornwell, J. M. (2000). Odor recognition and identification: effect of labels over time. *Psychol. Rep.* 86, 565–574. doi: 10.2466/pr0.86.2.565-574
- Broman, D. A., Olsson, M. J., and Nordin, S. (2001). Lateralization of olfactory cognitive functions: effects of rhinal side of stimulation. *Chem. Senses* 26, 1187–1192. doi: 10.1093/chemse/26.9.1187
- Buchanan, T. W., Tranel, D., and Adolphs, R. (2003). A specific role for the human amygdala in olfactory memory. *Learn. Mem.* 10, 319–325. doi: 10.1101/lm.62303
- Burianova, H., and Grady, C. L. (2007). Common and unique neural activations in autobiographical, episodic and semantic retrieval. *J. Cogn. Neurosci.* 19, 1520–1534. doi: 10.1162/jocn.2007.19.9.1520
- Burwell, R. D., and Amaral, D. G. (1998). Cortical afferents of the perirhinal, postrhinal and entorhinal cortices of the rat. *J. Comp. Neurol.* 398, 179–205. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19980824)398:2<179::aid-cne3>3.0.co;2-y
- Cabeza, R., and St Jacques, P. (2007). Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends Cogn. Sci.* 11, 219–227. doi: 10.1016/j.tics.2007.02.005
- Cabeza, R., Prince, S. E., Daselaar, S. M., Greenberg, D. L., Budde, M., Dolcos, E., et al. (2004). Brain activity during episodic retrieval of autobiographical and laboratory events: an fMRI study using a novel photo paradigm. *J. Cogn. Neurosci.* 16, 1583–1594. doi: 10.1162/089929042568578
- Cain, W. S. (1979). To know with the nose: keys to odor identification. *Science* 203, 467–470. doi: 10.1126/science.760202
- Carmichael, S. T., Clugnet, M. C., and Price, J. L. (1994). Central olfactory connections in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 346, 403–434. doi: 10.1002/cne.903460306
- Carroll, B., Richardson, J. T., and Thompson, P. (1993). Olfactory information processing and temporal lobe epilepsy. *Brain Cogn.* 22, 230–243. doi: 10.1006/brcg.1993.1036
- Cerf-Ducastel, B., and Murphy, C. (2006). Neural substrates of cross-modal olfactory recognition memory: an fMRI study. *Neuroimage* 31, 386–396. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.11.009
- Chu, S., and Downes, J. J. (2000). Odour-evoked autobiographical memories: psychological investigations of proustian phenomena. *Chem. Senses* 25, 111–116. doi: 10.1093/chemse/25.1.111
- Chu, S., and Downes, J. J. (2002). Proust nose best: odors are better cues of autobiographical memory. *Mem. Cognit.* 30, 511–518. doi: 10.3758/bf03194952
- Clayton, N. S., Bussey, T. J., and Dickinson, A. (2003). Can animals recall the past and plan for the future? *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 685–691. doi: 10.1038/nrn1180
- Clayton, N. S., and Dickinson, A. (1998). Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays. *Nature* 395, 272–274. doi: 10.1038/26216
- Cohen, N. J., and Eichenbaum, H. (1993). *Memory, Amnesia, and the Hippocampal System*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Crystal, J. D. (2009). Elements of episodic-like memory in animal models. *Behav. Processes* 80, 269–277. doi: 10.1016/j.beproc.2008.09.009
- Dade, L. A., Zatorre, R. J., and Jones-Gotman, M. (2002). Olfactory learning: convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. *Brain* 125, 86–101. doi: 10.1093/brain/awf003
- Davachi, L. (2006). Item, context and relational episodic encoding in humans. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16, 693–700. doi: 10.1016/j.conb.2006.10.012
- Davis, R. G. (1975). Acquisition of verbal associations to olfactory stimuli of varying familiarity and to abstract visual stimuli. *J. Exp. Psychol. Hum. Learn.* 104, 134–142. doi: 10.1037//0278-7393.1.2.134
- Davis, R. G. (1977). Acquisition and retention of verbal associations to olfactory and abstract visual stimuli of varying similarity. *J. Exp. Psychol. Hum. Learn.* 3, 37–51. doi: 10.1037//0278-7393.3.1.37
- Delplanque, S., Grandjean, D., Chrea, C., Aymard, L., Cayeux, I., Le Calve, B., et al. (2008). Emotional processing of odors: evidence for a nonlinear relation between pleasantness and familiarity evaluations. *Chem. Senses* 33, 469–479. doi: 10.1093/chemse/bjn014
- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., and Ranganath, C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends Cogn. Sci.* 11, 379–386. doi: 10.1016/j.tics.2007.08.001
- Distel, H., Ayabe-Kanamura, S., Martinez-Gomez, M., Schicker, I., Kobayakawa, T., Saito, S., et al. (1999). Perception of everyday odors—correlation between intensity, familiarity and strength of hedonic judgement. *Chem. Senses* 24, 191–199. doi: 10.1093/chemse/24.2.191
- Eacott, M. J., and Easton, A. (2010). Episodic memory in animals: remembering which occasion. *Neuropsychologia* 48, 2273–2280. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.11.002
- Easton, A., and Eacott, M. J. (2008). “Chapter 2.3 a new working definition of episodic memory: replacing ‘when’ with ‘which,’” in *Handbook of Behavioral Neuroscience*, ed A. E. Ekrem Dere (Düsseldorf: Elsevier), 185–196.
- Easton, A., Webster, L. A. D., and Eacott, M. J. (2012). The episodic nature of episodic-like memories. *Learn. Mem.* 19, 146–150. doi: 10.1101/lm.025676.112
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A. P., and Ranganath, C. (2007). The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 123–152. doi: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328
- Engen, T. (1987). Remembering odors and their names. *Amer. Scientist.* 75, 497–503.
- Engen, T., and Pfaffmann, C. (1960). Absolute judgments of odor quality. *J. Exp. Psychol.* 59, 214–219. doi: 10.1037/h0043912
- Engen, T., and Ross, B. M. (1973). Long-term memory of odors with and without verbal descriptions. *Exp. Psychol.* 100, 221–227. doi: 10.1037/h0035492
- Ferdenzi, C., Roberts, S. C., Schirmer, A., Delplanque, S., Cekic, S., Porcherot, C., et al. (2013). Variability of affective responses to odors: culture, gender

- and olfactory knowledge. *Chem. Senses* 38, 175–186. doi: 10.1093/chemse/bjs083
- Frank, R. A., Rybalsky, K., Brearton, M., and Mannea, E. (2011). Odor recognition memory as a function of odor-naming performance. *Chem. Senses* 36, 29–41. doi: 10.1093/chemse/bjq095
- Gilbert, P. E., Pirogovsky, E., Ferdon, S., and Murphy, C. (2006). The effects of normal aging on source memory for odors. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 61, P58–P60. doi: 10.1093/geronb/61.1.p58
- Gilbert, P. E., Pirogovsky, E., Ferdon, S., Brushfield, A. M., and Murphy, C. (2008). Differential effects of normal aging on memory for odor-place and object-place associations. *Exp. Aging Res.* 34, 437–452. doi: 10.1080/03610730802271914
- Goddard, L., Pring, L., and Felmingham, N. (2005). The effects of cue modality on the quality of personal memories retrieved. *Memory* 13, 79–86. doi: 10.1080/09658210344000594
- Goldman, W. P., and Seamon, J. G. (1992). Very long-term memory for odors: retention of odor-name associations. *Am. J. Psychol.* 105, 549–563. doi: 10.2307/1422910
- Goodrich-Hunsaker, N. J., Gilbert, P. E., and Hopkins, R. O. (2009). The role of the human hippocampus in odor-place associative memory. *Chem. Senses* 34, 513–521. doi: 10.1093/chemse/bjp026
- Gottfried, J. A., Smith, A. P., Rugg, M. D., and Dolan, R. J. (2004). Remembrance of odors past: human olfactory cortex in cross-modal recognition memory. *Neuron* 42, 687–695. doi: 10.1016/S0896-6273(04)00270-3
- Griffiths, D. P., and Clayton, N. S. (2001). Testing episodic memory in animals: a new approach. *Physiol. Behav.* 73, 755–762. doi: 10.1016/S0031-9384(01)00532-7
- Haberly, L. B. (1998). “Olfactory cortex,” in *The Synaptic Organization of the Brain*, ed G. M. Shepherd (New York: Oxford University Press), 377–416.
- Haberly, L. B. (2001). Parallel-distributed processing in olfactory cortex: new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry. *Chem. Senses* 26, 551–576. doi: 10.1093/chemse/26.5.551
- Hernandez, R. J., Bayer, Z. C., Brushfield, A. M., Pirogovsky, E., Murphy, C., and Gilbert, P. E. (2008). Effect of encoding condition on source memory for odors in healthy young and older adults. *Gerontology* 54, 187–192. doi: 10.1159/000121377
- Herz, R. S. (1998). Are odors the best cues to memory? A cross-modal comparison of associative memory stimuli. *Ann. N Y Acad. Sci.* 855, 670–674. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10643.x
- Herz, R. S. (2004). A naturalistic analysis of autobiographical memories triggered by olfactory visual and auditory stimuli. *Chem. Senses* 29, 217–224. doi: 10.1093/chemse/bjh025
- Herz, R. S. (2012). “Odor memory and the special role of associative learning,” in *Olfactory Cognition: From Perception and Memory to Environmental Odours and Neuroscience*, eds G. M. Zucco, R. S. Herz and B. Schaal (Amsterdam, Holland: John Benjamins Publishing Company), 95–114.
- Herz, R. S., and Cupchik, G. C. (1992). An experimental characterization of odor-evoked memories in humans. *Chem. Senses* 17, 519–528. doi: 10.1093/chemse/17.5.519
- Herz, R. S., and Cupchik, G. C. (1995). The emotional distinctiveness of odor-evoked memories. *Chem. Senses* 20, 517–528. doi: 10.1093/chemse/20.5.517
- Herz, R. S., and Engen, T. (1996). Odor memory: review and analysis. *Psychon. Bull. Rev.* 3, 300–313. doi: 10.3758/BF03210754
- Herz, R. S., Eliassen, J., Beland, S., and Souza, T. (2004). Neuroimaging evidence for the emotional potency of odor-evoked memory. *Neuropsychologia* 42, 371–378. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2003.08.009
- Herz, R. S., and Schooler, J. W. (2002). A naturalistic study of autobiographical memories evoked by olfactory and visual cues: testing the Proustian hypothesis. *Am. J. Psychol.* 115, 21–32. doi: 10.2307/1423672
- Hinton, P. B., and Henley, T. B. (1993). Cognitive and affective components of stimuli presented in three modes. *Bull. Psychon. Soc.* 31, 595–598. doi: 10.3758/bf03337365
- Holland, S. M., and Smulders, T. V. (2011). Do humans use episodic memory to solve a what-where-when memory task? *Anim. Cogn.* 14, 95–102. doi: 10.1007/s10071-010-0346-5
- Hudry, J., Perrin, F., Ryklin, P., Mauguier, E., and Royet, J. P. (2003). Olfactory short-term memory and related amygdala recordings in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 126, 1851–1863. doi: 10.1093/brain/awg192
- Insausti, R., Herrero, M. T., and Witter, M. P. (1997). Entorhinal cortex of the rat: cytoarchitectonic subdivisions and the origin and distribution of cortical efferents. *Hippocampus* 7, 146–183. doi: 10.1002/(sici)1098-1063(1997)7:2<146::aid-hipo4>3.0.co;2-1
- Jehl, C., Royet, J. P., and Holley, A. (1997). Role of verbal encoding in short- and long-term odor recognition. *Percept. Psychophys.* 59, 100–110. doi: 10.3758/bf03206852
- Jellinek, J. S., and Köster, E. P. (1983). Perceived fragrance complexity and its relation to familiarity and pleasantness II. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 34, 83–97.
- Jones, F. N., Roberts, K., and Holman, E. W. (1978). Similarity judgments and recognition memory for some common spices. *Percept. Psychophys.* 24, 2–6. doi: 10.3758/bf03202967
- Jones-Gotman, M., and Zatorre, R. J. (1993). Odor recognition memory in humans: role of right temporal and orbitofrontal regions. *Brain Cogn.* 22, 182–198. doi: 10.1006/brcg.1993.1033
- Larsson, M. (1997). Semantic factors in episodic recognition of common odors in early and late adulthood: a review. *Chem. Senses* 22, 623–633. doi: 10.1093/chemse/22.6.623
- Larsson, M., and Backman, L. (1997). Age-related differences in episodic odour recognition: the role of access to specific odour names. *Memory* 5, 361–378. doi: 10.1080/741941391
- Larsson, M., Lovden, M., and Nilsson, L. G. (2003). Sex differences in recollective experience for olfactory and verbal information. *Acta Psychol. (Amst)* 112, 89–103. doi: 10.1016/S0001-6918(02)00092-6
- Larsson, M., Oberg, C., and Backman, L. (2006). Recollective experience in odor recognition: influences of adult age and familiarity. *Psychol. Res.* 70, 68–75. doi: 10.1007/s00426-004-0190-9
- Larsson, M., Oberg-Blavarg, C., and Jonsson, F. U. (2009). Bad odors stick better than good ones: olfactory qualities and odor recognition. *Exp. Psychol.* 56, 375–380. doi: 10.1027/1618-3169.56.6.375
- Larsson, M., and Willander, J. (2009). Autobiographical odor memory. *Ann. N Y Acad. Sci.* 1170, 318–323. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.03934.x
- Lawless, H. T. (1978). Recognition of common odors, pictures and simple shapes. *Percept. Psychophys.* 24, 493–495. doi: 10.3758/bf03198772
- Lawless, H. T., and Cain, W. S. (1975). Recognition memory for odors. *Chem. Senses* 1, 331–337. doi: 10.1093/chemse/1.3.331
- Lawless, H., and Engen, T. (1977). Associations to odors: interference, mnemonics and verbal labeling. *J. Exp. Psychol. Hum. Learn.* 3, 52–59. doi: 10.1037/0278-7393.3.1.52
- Lehn, H., Kjonigsen, L. J., Kjølsvik, G., and Håberg, A. K. (2013). Hippocampal involvement in retrieval of odor vs. object memories. *Hippocampus* 23, 122–128. doi: 10.1002/hipo.22073
- Lesschaeve, I., and Issanchou, S. (1996). Effects of panel experience on olfactory memory performance: influence of stimuli familiarity and labeling ability of subjects. *Chem. Senses* 21, 699–709. doi: 10.1093/chemse/21.6.699
- Levy, D. A., Hopkins, R. O., and Squire, L. R. (2004). Impaired odor recognition memory in patients with hippocampal lesions. *Learn. Mem.* 11, 794–796. doi: 10.1101/lm.82504
- Litaudon, P., Mouly, A. M., Sullivan, R., Gervais, R., and Cattarelli, M. (1997). Learning-induced changes in rat piriform cortex activity mapped using multisite recording with voltage sensitive dye. *Eur. J. Neurosci.* 9, 1593–1602. doi: 10.1111/j.1460-9568.1997.tb01517.x
- Lockhart, R. S., and Murdock, B. B. (1970). Memory and the theory of signal detection. *Psychol. Bull.* 74, 100–109. doi: 10.1037/h0029536
- Lyman, B. J., and McDaniel, M. A. (1986). Effects of encoding strategy on long-term memory for odours. *Quart. J. Exp. Psychol.* 38A, 753–765. doi: 10.1080/14640748608401624
- Lyman, B. J., and McDaniel, M. A. (1990). Memory for odors and odor names: modalities of elaborating and imagery. *J. Exp. Psychol. Learn.* 16, 656–664. doi: 10.1037/0278-7393.16.4.656
- Mandler, G. (1980). Recognizing: the judgment of previous occurrence. *Psychol. Rev.* 87, 252–271. doi: 10.1037/0033-295x.87.3.252
- Marr, D. (1971). Simple memory: a theory for archicortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 262, 23–81. doi: 10.1098/rstb.1971.0078
- McDermott, K. B., Szpunar, K. K., and Christ, S. E. (2009). Laboratory-based and autobiographical retrieval tasks differ substantially in their neural substrates. *Neuropsychologia* 47, 2290–2298. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.12.025
- Meunier, D., Fonlupt, P., Saive, A.-L., Plailly, J., Ravel, N., and Royet, J.-P. (2014). Modular structure of functional networks in olfactory memory. *Neuroimage* 95C, 264–275. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.03.041

- Miles, A. N., and Berntsen, D. (2011). Odour-induced mental time travel into the past and future: do odour cues retain a unique link to our distant past? *Memory* 19, 930–940. doi: 10.1080/09658211.2011.613847
- Milner, B., Corkin, S., and Teuber, H.-L. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. *Neuropsychologia* 6, 215–234. doi: 10.1016/0028-3932(68)90021-3
- Milton, F., Muhlert, N., Butler, C. R., Smith, A., Benattayallah, A., and Zeman, A. Z. (2011). An fMRI study of long-term everyday memory using SenseCam. *Memory* 19, 733–744. doi: 10.1080/09658211.2011.552185
- Mitchell, K. J., and Johnson, M. K. (2009). Source monitoring 15 years later: what have we learned from fMRI about the neural mechanisms of source memory? *Psychol. Bull.* 135, 638–677. doi: 10.1037/a0015849
- Murphy, C., Cain, W. S., Gilmore, M. M., and Skinner, R. B. (1991). Sensory and semantic factors in recognition memory for odors and graphic stimuli: elderly versus young persons. *Am. J. Psychol.* 104, 161–192. doi: 10.2307/1423153
- Nadel, L., and Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 7, 217–227. doi: 10.1016/s0959-4388(97)80010-4
- Nadel, L., and Moscovitch, M. (1998). Hippocampal contributions to cortical plasticity. *Neuropharmacology* 37, 431–439. doi: 10.1016/s0028-3908(98)00057-4
- Olsson, M. J., Lundgren, E. B., Soares, S. C., and Johansson, M. (2009). Odor memory performance and memory awareness: a comparison to word memory across orienting tasks and retention intervals. *Chemosens. Percept.* 2, 161–171. doi: 10.1007/s12078-009-9051-7
- Pause, B. M., Jungbluth, C., Adolph, D., Pietrowsky, R., and Dere, E. (2010). Induction and measurement of episodic memories in healthy adults. *J. Neurosci. Methods* 189, 88–96. doi: 10.1016/j.jneumeth.2010.03.016
- Pause, B. M., Zlomuzica, A., Kinugawa, K., Mariani, J., Pietrowsky, R., and Dere, E. (2013). Perspectives on episodic-like and episodic memory. *Front. Behav. Neurosci.* 7:33. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00033
- Pirogovsky, E., Gilbert, P. E., and Murphy, C. (2006). Source and item memory for odors and objects in children and young adults. *Dev. Neuropsychol.* 30, 739–752. doi: 10.1207/s15326942dn3002_5
- Pirogovsky, E., Murphy, C., and Gilbert, P. E. (2009). Developmental differences in memory for cross-modal associations. *Dev. Sci.* 12, 1054–1059. doi: 10.1111/j.1467-7687.2009.00857.x
- Plailly, J., Bensafi, M., Pachot-Clouard, M., Delon-Martin, C., Kareken, D. A., Rouby, C., et al. (2005). Involvement of right piriform cortex in olfactory familiarity judgments. *Neuroimage* 24, 1032–1041. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.10.028
- Plailly, J., Luangraj, N., Nicklaus, S., Issanchou, S., Royet, J. P., and Sulmont-Rosse, C. (2011). Alliesthesia is greater for odors of fatty foods than of non-fat foods. *Appetite* 57, 615–622. doi: 10.1016/j.appet.2011.07.006
- Plailly, J., Tillmann, B., and Royet, J. P. (2007). The feeling of familiarity of music and odors: the same neural signature? *Cereb. Cortex* 17, 2650–2658. doi: 10.1093/cercor/bhl173
- Poellinger, A., Thomas, R., Lio, P., Lee, A., Makris, N., Rosen, B. R., et al. (2001). Activation and habituation in olfaction - an fMRI study. *Neuroimage* 13, 547–560. doi: 10.1006/nimg.2000.0713
- Rabin, M. D., and Cain, W. S. (1984). Odor recognition: familiarity, identifiability and encoding consistency. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 10, 316–325. doi: 10.1037//0278-7393.10.2.316
- Rausch, R., Serafetinides, E. A., and Crandall, P. H. (1977). Olfactory memory in patients with anterior temporal lobectomy. *Cortex* 13, 445–452. doi: 10.1016/s0010-9452(77)80024-5
- Robinson, J. A. (1976). Sampling autobiographical memory. *Cogn. Psychol.* 8, 578–595. doi: 10.1016/0010-0285(76)90020-7
- Royet, J. P., and Plailly, J. (2004). Lateralization of olfactory processes. *Chem. Senses* 29, 731–745. doi: 10.1093/chemse/bjh067
- Royet, J. P., Hudry, J., Zald, D. H., Godinot, D., Gregoire, M. C., Lavenne, F., et al. (2001). Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. *Neuroimage* 13, 506–519. doi: 10.1006/nimg.2000.0704
- Royet, J. P., Koenig, O., Gregoire, M. C., Cinotti, L., Lavenne, F., Le Bars, D., et al. (1999). Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors. *J. Cogn. Neurosci.* 11, 94–109. doi: 10.1162/089892999563166
- Royet, J.-P., Morin-Audebrand, L., Cerf-Ducastel, B., Haase, L., Issanchou, S., Murphy, C., et al. (2011). True and false recognition memories of odors induce distinct neural signatures. *Front. Hum. Neurosci.* 5:65. doi: 10.3389/fnhum.2011.00065
- Royet, J.-P., Saive, A.-L., Plailly, J., and Veyrac, A. (2014). “Etre parfumeur, une question de prédisposition ou d’entraînement?” in *Art Olfactif Contemporain*, ed C. Jacquet (Paris: Classiques Garnier), in press.
- Rubin, D. C., Groth, E., and Goldsmith, D. J. (1984). Olfactory cuing of autobiographical memory. *Am. J. Psychol.* 97, 493–507. doi: 10.2307/1422158
- Saive, A.-L., Ravel, N., Thévenet, M., Royet, J.-P., and Plailly, J. (2013). A novel experimental approach to episodic memory in humans based on the privileged access of odors to memories. *J. Neurosci. Meth.* 213, 22–31. doi: 10.1016/j.jneumeth.2012.11.010
- Saive, A.-L., Royet, J.-P., Ravel, N., Thévenet, M., Garcia, S., and Plailly, J. (2014). A unique memory process, modulated by emotion, underpins successful odor recognition and episodic retrieval in humans. *Front. Behav. Neurosci.* 8:203. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00203
- Savic, I., and Berglund, H. (2004). Passive perception of odors and semantic circuits. *Hum. Brain Mapp.* 21, 271–278. doi: 10.1002/hbm.20009
- Savic, I., Gulyas, B., Larsson, M., and Roland, P. (2000). Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron* 26, 735–745. doi: 10.1016/s0896-6273(00)81209-x
- Schab, F. R. (1991). Odor memory: taking stock. *Psychol. Bull.* 109, 242–251. doi: 10.1037/0033-2909.109.2.242
- Schab, F. R., and Cain, W. S. (1992). “Memory for odors,” in *The Human Sense of Smell*, eds D. G. Laing, R. L. Doty and W. Breipohl (Berlin: Springer-Verlag), 217–240.
- Sobel, N., Prabhakaran, V., Desmond, J. E., Glover, G. H., Goode, R. L., Sullivan, E. V., et al. (1998). Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature* 392, 282–286. doi: 10.1038/32654
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys and humans. *Psychol. Rev.* 99, 195–231. doi: 10.1037/0033-295x.99.2.195
- Squire, L. R., Cohen, N. J., and Nadel, L. (1984). “The medial temporal region and memory consolidation: a new hypothesis,” in *Memory Consolidation: Psychobiology of Cognition*, eds H. Weingartner and E. Parker (Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum and Associates), 185–210.
- Squire, L. R., Stark, C. E. L., and Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu. Rev. Neurosci.* 27, 279–306. doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130
- Sulmont, C., Issanchou, S., and Koster, E. P. (2002). Selection of odorants for memory tests on the basis of familiarity, perceived complexity, pleasantness, similarity and identification. *Chem. Senses* 27, 307–317. doi: 10.1093/chemse/27.4.307
- Suzuki, W. A., and Amaral, D. G. (1994). Topographic organization of the reciprocal connections between the monkey entorhinal cortex and the perirhinal and parahippocampal cortices. *J. Neurosci.* 14, 1856–1877.
- Swets, J. A. (1964). *Signal Detection and Recognition by Human Observers*. New York: Wiley.
- Takahashi, M. (2003). Recognition of odors and identification of sources. *Am. J. Psychol.* 116, 527–542. doi: 10.2307/1423659
- Tulving, E. (1972). “Episodic and semantic memory,” in *Organization of Memory*, eds E. Tulving and W. Donaldson (New York: Academic Press), 381–403.
- Tulving, E. (1983). *Elements of Episodic Memory*. Oxford: Clarendon Press.
- Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Can. Psychol.* 26, 1–12. doi: 10.1037/h0080017
- Tulving, E. (2001). Episodic memory and common sense: how far apart? *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 356, 1505–1515. doi: 10.1098/rstb.2001.0937
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annu. Rev. Psychol.* 53, 1–25. doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135114
- Willander, J., and Larsson, M. (2006). Smell your way back to childhood: autobiographical odor memory. *Psychon. Bull. Rev.* 13, 240–244. doi: 10.3758/bf03193837
- Willander, J., and Larsson, M. (2007). Olfaction and emotion: the case of autobiographical memory. *Mem. Cognit.* 35, 1659–1663. doi: 10.3758/bf03193499
- Wilson, D. A., and Stevenson, R. J. (2003). Olfactory perceptual learning: the critical role of memory in odor discrimination. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 27, 307–328. doi: 10.1016/s0149-7634(03)00050-2
- Witter, M. P., Naber, P. A., Van Haften, T., Machielsen, W. C., Rombouts, S. A., Barkhof, F., et al. (2000). Cortico-hippocampal communication

- by way of parallel parahippocampal-subicular pathways. *Hippocampus* 10, 398–410. doi: 10.1002/1098-1063(2000)10:4<398::aid-hipo6>3.3.co;2-b
- Yeshurun, Y., Lapid, H., Dudai, Y., and Sobel, N. (2009). The privileged brain representation of first olfactory associations. *Curr. Biol.* 19, 1869–1874. doi: 10.1016/j.cub.2009.09.066
- Yousem, D. M., Williams, S. C. R., Howard, R. O., Andrew, C., Simmons, A., Allin, M., et al. (1997). Functional MR imaging during odor stimulation: preliminary data. *Radiology* 204, 833–838.
- Zatorre, R. J., Jones-Gotman, M., Evans, A. C., and Meyer, E. (1992). Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 360, 339–340. doi: 10.1038/360339a0
- Zelano, C., Montag, J., Khan, R., and Sobel, N. (2009). A specialized odor memory buffer in primary olfactory cortex. *PLoS One* 4:e4965. doi: 10.1371/journal.pone.0004965
- Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 14 April 2014; accepted: 20 June 2014; published online: 07 July 2014.

Citation: Saive A-L, Royet J-P and Plailly J (2014) A review on the neural bases of episodic odor memory: from laboratory-based to autobiographical approaches. *Front. Behav. Neurosci.* 8:240. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00240

This article was submitted to the journal *Frontiers in Behavioral Neuroscience*.

Copyright © 2014 Saive, Royet and Plailly. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

La mémoire épisodique correspond à la reviviscence consciente d'expériences personnelles ancrées dans un contexte spécifique. Ce travail de thèse porte sur l'étude des processus cognitifs et des mécanismes neuronaux du rappel épisodique chez l'Homme. Les souvenirs rappelés par les odeurs sont plus détaillés et plus émotionnels que ceux évoqués par d'autres modalités sensorielles. Ces spécificités expliquent pourquoi nous nous intéressons à l'évocation des souvenirs par des odeurs. Tout d'abord, une tâche comportementale novatrice est développée pour permettre l'étude contrôlée de la mémoire d'épisodes complexes constitués d'odeurs non familières (*Quoi*), localisées à des emplacements distincts (*Où*), d'un environnement visuel donné (*Quel contexte*). A l'aide de cette tâche, nous montrons que, lorsque les dimensions d'un épisode sont étroitement liées, la perception de l'odeur permet le rappel de l'ensemble du souvenir. Le rappel épisodique est essentiellement fondé sur des processus de recollection, la familiarité n'étant pas suffisante pour récupérer l'ensemble du souvenir. De plus, les odeurs associées à une émotion, quelle que soit leur valence, facilitent le rappel épisodique correct. Fonctionnellement, la mémoire épisodique est sous-tendue par un large réseau neuronal, constitué de régions typiquement impliquées dans la mémoire de laboratoire et la mémoire autobiographique. Les souvenirs corrects sont associés à un réseau neuronal différent des souvenirs incorrects, de la perception de l'odeur à la ré-expérience du souvenir. Des analyses de modularité indiquent que les interactions fonctionnelles au sein du réseau de la mémoire épisodique dépendent également de l'exactitude du souvenir. L'ensemble de ces travaux suggère que le rappel épisodique est un processus dynamique complexe, initié dès la perception des odeurs, et interdépendant d'autres systèmes de mémoire tels que les mémoires perceptive et sémantique.

Mots clefs : *Mémoire épisodique ; Recollection ; Olfaction ; Emotion ; Familiarité ; Réseaux neuronaux ; Connectivité fonctionnelle ; Théorie des graphes ; Approche écologique de laboratoire*

Episodic memory is the memory that permits the conscious re-experience of specific personal events and associated with a specific context. This doctoral research aims at investigating the cognitive processes and the neural bases of episodic retrieval in humans. Odor-evoked memories are known to be more detailed and more emotional than memories triggered by other sensorial cues. These specificities explain why we studied odor-evoked memories. First, a novel behavioral task has been designed to study in a controlled way the memory of complex episodes comprising unfamiliar odors (*What*), localized spatially (*Where*), within a visual context (*Which context*). From this approach, we suggest that when the binding between the episodes' dimensions is strong, the odor perception evokes the whole episodic memory. The episodic retrieval is mainly based on recollection processes, the feeling of knowing being insufficient to induce complete memory recovery. Moreover, emotion carried by odors, whatever its valence, promote accurate episodic retrieval. Functionally, episodic memory is underpinned by a distributed network, constituted of regions typically found in laboratory and autobiographical memory approaches. Accurate memories are associated with a specific neural network, from odor perception to memory re-experience. Modularity analyses show that neural interactions within this network also depend on memory accuracy. Altogether, results of this research suggest that episodic retrieval is a dynamic and complex process, triggered by odors perception, closely linked to other memory systems such as perceptual and semantic memories.

Key words: *Episodic memory; Recollection; Olfaction; Emotion; Familiarity; Neural network; Functional connectivity; Graph theory; Laboratory-ecological approach*